Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. E. Kern

ÄNDERUNG DER HERZMUSKELMECHANIK DURCH ENDOTOXIN UND PHARMAKA

INAUGURAL – DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Feldle
aus Würzburg

Würzburg, 26. Februar 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0031

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. E. Kern

ÄNDERUNG DER HERZMUSKELMECHANIK DURCH ENDOTOXIN UND PHARMAKA

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfgang Feldle

aus Würzburg

Würzburg, 26. Februar 1980

Referent	:	Prof. Dr. Th. HOCKERTS
Korreferent	:	Prof. Dr. E. KERN
Dekan	:	Prof. Dr. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 16.6.1980

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN		IV
I.	EINLEITUNG UND LITERATURÜBERBLICK	1
1.1	Problemstellung: Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens mit Hilfe von Kontraktilitätsparametern	1
1.1.1	Abklärung der Begriffe Kontraktilität, Inotropie usw.	1
1.1.2	Der Frank-Starling-Mechanismus	3
1.1.3	Muskelmodelle	5
1.1.4	Vergleich Skelettmuskel - Herzmuskel, Aktiver Zustand	7
1.1.5	V_{CE} = die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente	9
1.1.6	V_{max} = die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente bei fiktiver Belastung O	12
1.1.7	Weitere Kontraktilitäts- und hämodynamische Parameter	14
1.2	Einfluß von Endotoxin auf die Kontraktilität des Herzens	15
1.2.1	Endotoxin und Endotoxinschock	15
1.2.2	These: keine direkt kardiotoxische Wirkung durch Endotoxin	16
1.2.3	Gegenthese: direkt kardiotoxische Wirkung durch Endotoxin	17

			Seite
II.	METHODIK		18
	2.1	Versuchsablauf	18
		2.1.1 Versuchsaufbau	18
		2.1.2 Durchgeführte Manipulationen	20
	2.2	Verarbeitung der Meßwerte	22
III.	ERGEBNISSE		25
	3.1	Vergleich ARL 57, ARL 115 (pharmakologische Kurzbezeichnung zweier Theophyllinpräparate)	25
	3.2	Vergleich der ARL-Dosierungsmenge 1 mg bzw. 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht	26
	3.3	Vergleich der Manipulationen im zeitlichen Ablauf (Wirkungsunterschied zwischen erster und letzter Manipulation)	28
		3.3.1 Absolutwerte	28
		3.3.2 Relativwerte	30
		3.3.3 Zusammenfassung der unterschiedlichen Kollektive	32
	3.4	Unterschied zwischen den endotoxinfreien Versuchen Nr. 12 - 16 und den Versuchen mit Endotoxin Nr. 17 - 20	32
	3.5	Kontraktilität nach Endotoxininjektion	34
		3.5.1 Absolutwerte	34
		3.5.2 Relativwerte	37
		3.5.3 Kontraktilitätsminderung durch Endotoxin?	39

Seite

3.6 Beeinflussung der Kontraktilität durch ARL 57 bzw. ARL 115 40

3.6.1 Absolutwerte 40

3.6.2 Vergleich der ARL-Wirkung bei Versuch Nr. 12 - 16 und Nr. 17 - 20 42

3.6.3 Relativwerte 42

3.6.4 Bewertung der verschiedenen Kontraktilitäts- und hämodynamischen Parameter im Zusammenhang 48

IV. DISKUSSION 49

4.1 Messung der Kontraktilität und die sogenannten Kontraktilitätsparameter 49

4.1.1 Grundsätzliche Einwände 49

4.1.2 Mögliche Fehler bei Aufnahme und Auswertung der Meßgrößen 50

4.2 Endotoxämie und Kontraktilität 52

4.2.1 Kardiale und periphere Endotoxinwirkung 52

4.2.2 Kritische Betrachtung der nach Endotoxininjektion gewonnenen Ergebnisse im Vergleich zur Literatur 53

V. ZUSAMMENFASSUNG 55

VI. LITERATURVERZEICHNIS 57

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

PAO	Aortendruck
PLV	linksventrikulärer Druck
P_{max}	maximaler isovolumetrisch entwickelter Druck
dp/dt	Druckanstiegsgeschwindigkeit
dp/dt_{max}	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
V_{CE}	Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente
$V_{CE\,max}$	maximal gemessene Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente
V_{max}	maximal gemessene Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente bei fiktiver Belastung O
T_{max}	Zeitintervall vom Kontraktionsbeginn bis dp/dt_{max}
Q	Quotient aus dp/dt_{max} und T_{max}
LEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
F	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
SV	Schlagvolumen
CMV	Koronarminutenvolumen
FAO	Aortenfluß
FCO	Koronarfluß
CE	kontraktiles Element
SE	serienelastisches Element
PE	parallelelastisches Element

I. EINLEITUNG

1.1 PROBLEMSTELLUNG: BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES HERZENS MIT HILFE VON KONTRAKTILITÄTS-PARAMETERN

1.1.1 Abklärung der Begriffe Kontraktilität, Inotropie usw.

Bei der Charakterisierung der Leistungsfähigkeit des Herzens bestand schon immer ein gewisses Maß an Verwirrung. Zum einen mußte das Symptom Herzinsuffizienz als klinisches Phänomen von den rein von der Muskelzelle her definierten Begriffen myokardiale Leistungsfähigkeit und Kontraktilität abgegrenzt werden, zum anderen war man sich häufig uneinig darüber, ob die beobachteten klinischen Erscheinungen Ursache oder Folge einer ungenügenden Herzleistung waren (Krayenbühl, 1969). Zur Abklärung der verwendeten Begriffe seien folgende Definitionen vorangestellt (aus R. Jakob: MUSKELPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN FÜR DIE BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES HERZENS, Zeitschrift ges. inn. Med. Jahrgang 28, Heft 1, Seite 2, 1973):

Herzinsuffizienz: Unzureichende Leistungsfähigkeit des Gesamtorgans als Pumpe in Relation zu den Erfordernissen des Organismus (Aschenbrenner, Hegglin) bzw. unzureichende Förderleistung in Relation zum venösen Angebot (Wollheim).

Myokardiale Insuffizienz: Zustand pathologisch verminderter myokardialer Leistungsfähigkeit mit Folgeerscheinungen für den Gesamtkreislauf.

Myokardiale Leistungsfähigkeit: Physikalische Leistung der Einzelfaser unter definierten mechanischen Bedingungen (Vorbelastung, Nachbelastung).

Kontraktilität: Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elementes bei gegebener Belastung (und definierter Länge sowie bei definiertem Entwicklungszustand des active state) quantifizierbar durch V_{max} bei fiktiver Belastung O.

Für Krayenbühl ist kontraktiler myokardialer Zustand identisch mit Kontraktilität und Inotropie (Krayenbühl, 1969). Bauereisen beschreibt Inotropie als Änderung des kontraktilen Zustands (Bauereisen, 1973).

Eine verminderte Leistungsfähigkeit der Einzelfaser kann kompensiert werden durch vermehrte Vorfüllung oder Hypertrophie des Gesamtorgans, so daß klinische Erscheinungen oft erst relativ spät deutlich werden. Da der Myokardzustand somit nicht direkt meßbar ist, stützt sich die Beurteilung auf eine Reihe sogenannter Kontraktilitätsparameter.

Dabei sollte ein idealer Kontraktilitätsparameter unabhängig sein von Preload (LEDP), Afterload (diastol.PAO), der anatomischen Herzgröße, der Frequenz (F) und vom koronaren Perfusionsdruck und lediglich durch die myokardiale Leistungsfähigkeit und Pharmakabeeinflussung verändert werden (Rall, 1974; Baumeier,1975).

Eine Änderung des kontraktilen Zustands ist dadurch gekennzeichnet, daß es bei gleicher Sarkomerlänge durch extrakardiale Einflüsse und Pharmaka zu einer Beeinflussung der Aktomyosin Interaktion kommt (Bauereisen, 1973). Eine positive Inotropie zeigt sich durch eine bessere elektromechanische Kopplung mit schneller arbeitenden Querbrücken, die u.U. durch eine erhöhte Aktivität der Aktomyosin-ATPase verursacht ist (Rall, 1974; Bretschneider, 1976).

Mit Hilfe der im Folgenden näher erläuterten Kontraktilitätsparameter soll die Leistungsfähigkeit des Herzenz nach Endotoxämie und pharma-

kologischer Beeinflussung beurteilt werden.

1.1.2 Der Frank-Starling-Mechanismus

Abzutrennen von Kontraktilität ist der Frank-Starling-Mechanismus, der dem Herzen eine Anpassung an physiologische Bedingungen erlaubt. Dieser intrakardiale Mechanismus ist durch eine positive Korrelation zwischen Sarkomerlänge und Kontraktionsgröße gekennzeichnet. Die mit größerer Vordehnung verbundene Steigerung der isometrischen Maximalspannung ist eine Grundeigenschaft des quergestreiften Muskels (Bauereisen, 1973).

Abbildung 1 zeigt ein solches Längen-Spannungsdiagramm mit Ruhedehnungskurve (1), aktiv entwickelter Spannung (2) und totaler Spannung (3) (aus Abott B.C.: A STUDY OF INOTROPIC MECHANISMS IN THE PAPILLARY MUSCLE PREPARATION, J. Gen. Physiologie 42 No 3, 540, 1959).

Die Ursache dieses Phänomens liegt in der Ultrastruktur der Muskelfaser. Die räumliche Anordnung der Aktin- und Myosinfilamente und das durch die Vordehnung bestimmte Ausmaß der Aktin- und Myosin-Überlappung bzw. die damit festgelegte Zahl der Interaktionsstellen ist entscheidend (Sonnenblick, 1969). Kontraktilitätsänderungen beeinflussen den Frank-Starling-Mechanismus nicht, die Ruhedehnungskurve ist unverändert (Downing, 1964). Eine Myokardkontraktion ist damit weitgehend gekennzeichnet durch Faserausgangslänge, maximal entwickelte Kraft und Verkürzungsgeschwindigkeit.

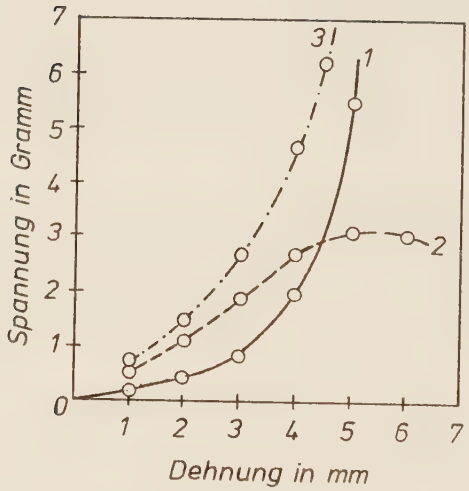

Abbildung 1: Längen-Spannungsdiagramm mit Ruhedehnungskurve (1), aktiv entwickelter Spannung (2) und totaler Spannung (3)

1.1.3 Muskelmodelle

Die Muskelmodelle, die das Verständnis des Kontraktionsablaufes erleichtern sollen, gehen größtenteils auf Forschungen zurück, die Hill am Skelettmuskel durchführte. Für ihn besteht der Muskel aus drei Elementen: Ein aktives kontraktiles Element (CE) ist mit einem in Serie geschalteten elastischen Element (SE) verbunden. Parallel zu beiden befindet sich ein parallelelastisches Element (PE). Die Ruhespannung wird vom PE getragen, besonders bei großer Dehnung; CE und SE übernehmen davon höchstens bei geringer Dehnung einen Teil. In dem Bereich, in dem die Ruhespannung O ist, können die PE vernachlässigt werden (Abbott, 1959; Krayenbühl, 1969).

Ein exaktes anatomisches Korrelat dieser Elemente ist aber noch nicht bekannt. Visköse und plastische Eigenschaften werden vernachlässigt.

Abbildung 2 zeigt die für das Herz entwickelten Modelle, wobei der Kontraktionsablauf am ehesten durch eine Unterstützungszuckung beschrieben werden kann: das 2-Elemente Modell, das 3-Elemente Modell nach Voigt und das 3-Elemente-Modell nach Maxwell. Die Vordehnung wird als Preload, die Last, gegen die sich der Muskel verkürzt, als Afterload bezeichnet (aus R. Jakob: MUSKELPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN FÜR DIE BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES HERZENS, Zeitschrift ges. inn. Med. Jahrgang 28, Heft 1, Seite 3, 1973).

Die beiden 3-Elemente Modelle berücksichtigen in unterschiedlicher Anordnung die Parallelelastizität des Muskels, die beim Myokard stärker ins Gewicht fällt als beim Skelettmuskel. Dem einfachen 2-Elemente Modell liegt die Annahme zugrunde, daß lediglich ein SE und ein CE in Serie angeordnet sind. Nach Sonnenblick wird beim Herzen die Ruhespannung oder zumindest ein gewisser Teil davon durch die SE getragen. Für die Kraft-Geschwindigkeitsrelation formulierte er folgende

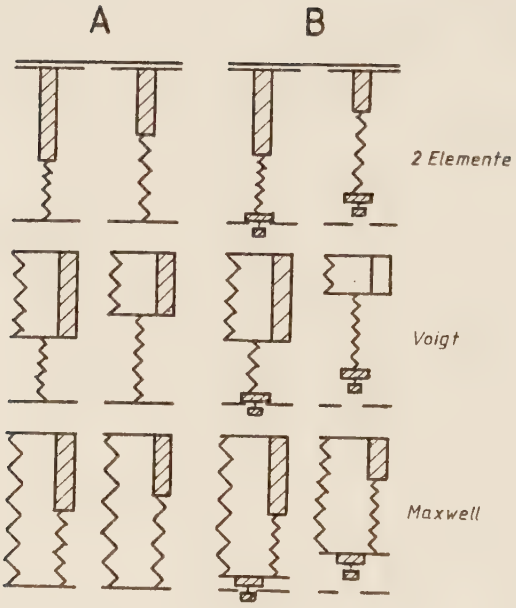

Abbildung 2: Muskelmodelle bei isometrischer Aktion (A) und Unterstützungszuckung (B)

Gleichung:

$$V_{CE} = \frac{dp/dt}{c_1 P + c_2} \qquad \text{(vgl. 1.1.5).}$$

Dabei gab er für die Konstanten der Serienelastizität c_1 und c_2 beim linken Ventrikel in toto die Werte $c_1 = 28$ und $c_2 = 80$ p an, bezogen auf die Muskellänge von 1 cm.

Bei der Berechnung der Kontraktilitätsindizes beeinflussen die Wahl des Muskelmodells und die Einbeziehung der Konstanten die Absolutwerte. Beim 3-Elemente Modell nach Maxwell wird in den Nenner der Gleichung der entwickelte Druck eingesetzt, da die Vorbelastung von den PE getragen wird. Wird das Maxwell-Modell ohne c_2 zugrundegelegt, zeigt die Kurve einen hyperbolischen Verlauf mit der y-Achse als Asymptote, so daß kein Extrapolieren zu V_{max} erfolgen kann. Mit der Konstanten c_2 ist der Kurvenverlauf entsprechend dem des Voigt-Modells, das sich wiederum in Berechnungsansatz und Ergebnis nicht vom 2-Elemente Modell unterscheidet. Bei diesen Modellen wird die Vordehnung von den SE getragen, so daß im Nenner der Gleichung der gesamte Druck eingesetzt werden muß. Eine Einbeziehung oder Vernachlässigung von c_2 ändert den Kurvenverlauf qualitativ nicht. Dieses Modell liegt unseren Berechnungen zugrunde (Krayenbühl, 1969; Rall, 1974).

1.1.4 Vergleich Skelettmuskel - Herzmuskel, Aktiver Zustand

Obwohl sich das Herz als Gesamtorgan in Architektur und Geometrie wesentlich vom Skelettmuskel unterscheidet, konnten die gewonnenen Erkenntnisse gut übertragen werden. Am besten vergleichbar mit dem Skelettmuskel ist der Papillarmuskel, da in ihm die Fasern größtenteils parallel verlaufen (Krayenbühl, 1969). Die Kontraktionsphasen im Herzzyklus: isometrische Anspannungszeit, auxotone Austreibungszeit

und isovolumetrische Entspannungszeit wurden mit einer Unterstützungszuckung verglichen. Dabei handelt es sich hauptsächlich um eine afterloaded Zuckung, da der Preload (LEDP) gegenüber dem Afterload (PAO) relativ klein ist (Sonnenblick, 1962b). Folgende wesentliche Unterschiede zwischen Herz- und Skelettmuskel sind aber herausgearbeitet worden: Der Skelettmuskel ist weniger dehnbar. Im Gegensatz zum Herzmuskel ist eine Tetanisierung möglich, d.h. eine Verstärkung der Kontraktion erfolgt durch längere Dauer des Aktiven Zustands. Eine Veränderung der Kontraktilität ist dagegen nicht möglich. Beim Skelettmuskel ist bei gegebener Ausgangslänge und Temperatur die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung konstant, so daß die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit gleich ist (Sonnenblick,1962a, 1962b, 1964). Der Herzmuskel dagegen kann Kontraktilitätssteigerungen zeigen. Die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung ist nicht konstant wie Abbott und Mommaerts (1959) gezeigt haben. Dagegen ist der Herzmuskel nicht tetanisierbar, d.h. der Aktive Zustand wird nicht wie beim Skelettmuskel verlängert (Sonnenblick, 1962a). Der zeitliche Verlauf des Aktiven Zustands ist aber direkt nicht meßbar, er wird definiert als "mechanisch erfaßbare meßbare Manifestation derjenigen chemischen Prozesse, die Kraft oder Verkürzung erzeugen" (H.P. Krayenbühl: DIE DYNAMIK DES LINKEN VENTRIKELS, Bibl. Cardiol, No 23, Seite 6, 1969). Seine Korrelate sind Kraft der CE bei Nichtverkürzung (isometrische Kontraktion) und Verkürzungsgeschwindigkeit bei Nichtbelastung (Sonnenblick, 1962b). Im Unterschied zum Skelettmuskel entwickelt sich der Aktive Zustand nicht momentan sondern progressiv. Er fällt nach Erreichen des Maximums auch nicht plötzlich ab, sondern zeigt einen protrahierten Abfall. Bei positiver Inotropie setzt er rascher ein, seine Intensität wird größer, die Dauer aber kürzer. Eine konstante Kraft-Geschwindigkeitsrelation ist deshalb nur in einer gewissen Zeitspanne zu erwarten. Höhere Spannungen können mit einer kürzeren anstatt längeren Dauer des Aktiven Zustandes verbunden sein. Dabei entwickelt sich der Aktive Zustand

schnell, die Entwicklung der extremen Kraft ist aber verzögert. Diese Verzögerung ist erklärbar dadurch, daß die SE erst einmal gedehnt werden müssen (Krayenbühl, 1969). Die Verkürzungsgeschwindigkeit fällt, wogegen die Kraft, gegen die sie gerichtet ist, noch ansteigt (Sonnenblick, 1962b).

1.1.5 V_{CE} = die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente

Die einfachste und direkteste Anwendung der Kraft-Geschwindigkeitsrelation beim intakten Herzen ist der einzelne isovolumetrische Schlag. Hieraus leitete Sonnenblick seine Gleichung für die Verkürzungsgeschwindigkeit der CE ab:

$$V_{CE} = \frac{dp/dt}{c_1 P + c_2} \quad \text{(vgl. 1.1.3)} \quad \text{(Sonnenblick,1969; Rall,1974).}$$

Unter Annahme konstanter Faserlänge während der isovolumetrischen Kontraktionsphase ist die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements V_{CE} gleich der Geschwindigkeit mit der sich die SE verlängern dl/dt. dl/dt ist proportional zum Anstieg der Wandspannung dT/dt und umgekehrt proportional zum Elastizitätsmodul der SE dT/dl (T = Wandspannung). Somit ergibt sich:

$$dl/dt = V_{CE} = \frac{dT/dt}{dT/dl} \quad \text{(Sonnenblick,1964; Krayenbühl,1969).}$$

Unter Elastizitätsmodul oder Steifheit versteht man den Widerstand, den die SE einer Dehnung entgegensetzen. Nach Experimenten von Sonnenblick am Katzenpapillarmuskel besteht zwischen der einwirkenden Kraft K und der dynamischen Steifheit eine lineare Beziehung, die sich von Individuum zu Individuum nicht ändert und auch durch Pharmaka unbeeinflußt bleibt.

Steifheit $dK/dl = c_1 K + c_2$, wobei c_1 und c_2 die Konstanten der

Serienelastizität darstellen (vgl. 1.1.3). Bei einem Hohlorgan tritt anstelle von Kraft die Wandspannung $dT/dl = c_1 \cdot P + c_2$ (Krayenbühl, 1969). Nach Laplace wird für die Berechnung der Wandspannung häufig ein dünnwandiger Ventrikel mit Kugelgestalt angenommen. Bei dieser einfachen Modifikation ergibt sich folgende Beziehung (Jakob, 1973):

$T = \frac{P \cdot r}{2h}$ (P = Druck, T = Wandspannung, r = innerer Radius, h = Wanddicke).

Da die Faserverkürzung während der isovolumetrischen Kontraktion vernachlässigbar klein ist, spiegelt nach Laplace der Druckverlauf das Verhalten der Wandspannung exakt wider, so daß anstelle Spannung und Spannungsanstiegsgeschwindigkeit Druck und Druckanstiegsgeschwindigkeit eingesetzt werden können. Bei Zugrundelegung des 2-Elemente Modells oder des 3-Elemente Modells nach Voigt ergibt sich damit

$$V_{CE} = \frac{dP/dt}{c_1 \cdot P}$$

wobei P den Gesamtdruck darstellt und c_2 vernachlässigt wird (vgl. 1.1.3) (Rall, 1974; Baumeier, 1975). Die während der isovolumetrischen Phase einer Ventrikelkontraktion gemessene maximale Verkürzungsgeschwindigkeit $V_{CE\ max}$ wurde von verschiedenen Autoren als Kontraktilitätsparameter vorgeschlagen. Er soll geringere Vordehnungsabhängigkeit zeigen als V_{CE} (Jakob, 1973). Abbildung 3 zeigt den Verlauf von V_{CE} in zeitlicher Abhängigkeit vom Kontraktionsbeginn (aus E. Sonnenblick: THE CONTRACTILE STATE OF THE HEART AS EXPRESSED BY FORCE-VELOCITY RELATIONS, Am. J. Cardiol. 23, 499, 1969). V_{CE} steigt mit rascher Entwicklung des Aktiven Zustandes steil an, fällt dann ab und zeigt einen zweiten Gipfel zu Beginn der Austreibungsphase, dessen Ursache noch nicht geklärt ist.

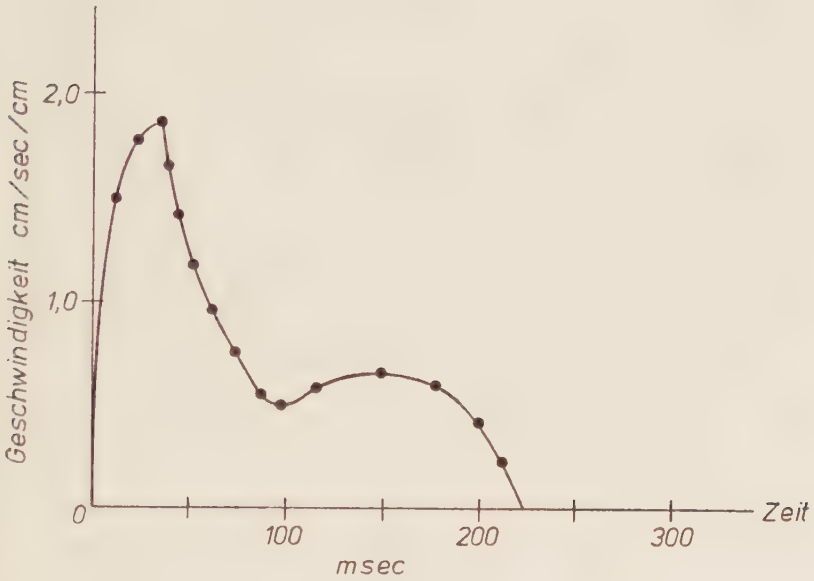

Abbildung 3: V_{CE} in zeitlicher Abhängigkeit vom Kontraktionsbeginn

1.1.6 V_{max} = die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente bei fiktiver Belastung O

Bei isotonischer Kontraktion mit Afterload spiegelt die Verkürzungsgeschwindigkeit des Gesamtmuskels die Verkürzung der CE wider, da die gehobene Last und damit die Dehnung der SE konstant ist (isotonisch). Bei steigender Last ergibt sich nach Sonnenblick eine Abnahme der Verkürzungsgeschwindigkeit (= Force-velocity relation) vgl. Abbildung 4 (aus E. Sonnenblick: IMPLICATION OF MUSCLE MECHANICS IN THE HEART Fed. Proc.21, 980, Fig. 9A, 1962b). Der Schnittpunkt mit der x-Achse entspricht der isometrisch entwickelten Kraft, der Schnittpunkt mit der y-Achse wurde durch Extrapolieren ermittelt, da experimentell eine Kontraktion ohne Last nicht möglich war; dies ergab V_{max} bei fiktiver Belastung O. Eine Erhöhung des Preloads mit entsprechend größerer Vordehnung hatte eine Steigerung der maximalen isometrischen Kraft zur Folge (Schnittpunkt mit der x-Achse), ohne daß eine Änderung von V_{max} eintrat (Abb. 4). Jede Vordehnung hat damit eine eigene Kraft-Geschwindigkeitsrelation, die aber alle zu V_{max} hin konvergieren (Sonnenblick,1962a). Bei positiv inotropen Interaktionen z.B. Frequenzsteigerung (Frequenzinotropie) steigt jedoch V_{max} mit oder ohne Änderung der maximalen isometrischen Kraft vgl. Abbildung 5 (aus E. Sonnenblick, Fed. Proc.21, 980, Fig. 98, 1962b). Bei isometrischer Kontraktion verkürzt sich der Muskel nicht, wohl aber die CE, während die SE gedehnt werden. Die inverse Beziehung zwischen Kraft und Geschwindigkeit bleibt aber nach Sonnenblick unabhängig davon, wie sich der Muskel kontrahiert, ob er Kraft entwickelt oder sich verkürzt (Sonnenblick,1969). Nach Sonnenblick soll die anhand der force-velocity-Beziehung durch Extrapolieren ermittelte Maximalgeschwindigkeit der lastenfreien Verkürzung V_{max} die Voraussetzungen für einen idealen Kontraktilitätsparameter erfüllen.

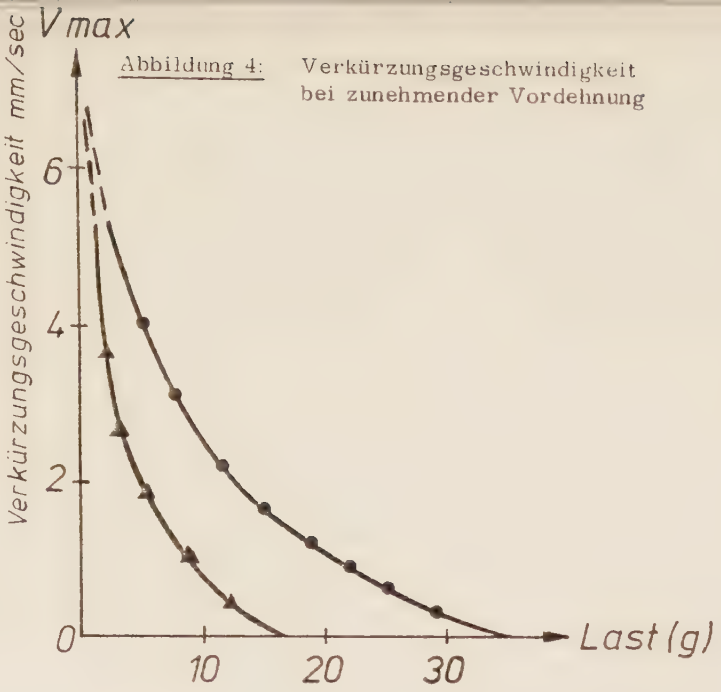

Abbildung 4: Verkürzungsgeschwindigkeit bei zunehmender Vordehnung

Preload (g)	Länge (mm)
0 1	4 5
0 3	4 8

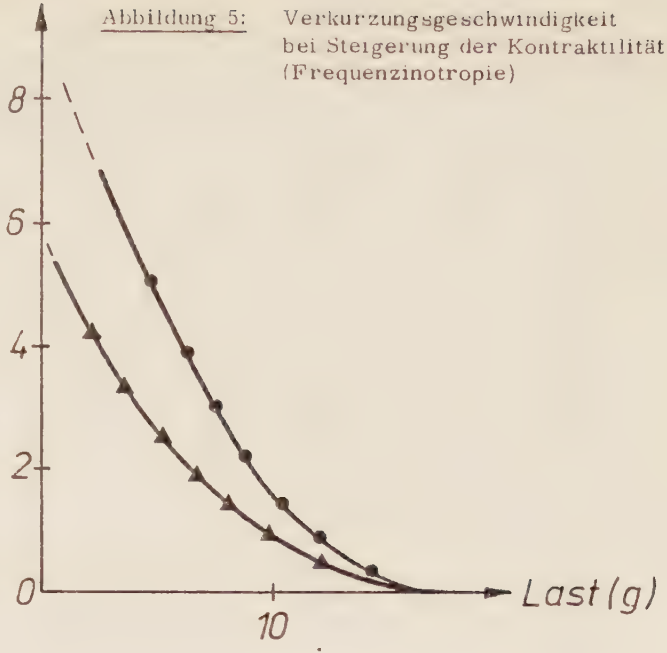

Abbildung 5: Verkürzungsgeschwindigkeit bei Steigerung der Kontraktilität (Frequenzinotropie)

Preload (0,2 g)	Frequenz (pro min)
	10
	30

1.1.7 Weitere Kontraktilitäts- und hämodynamische Parameter

Da die Extrapolation für V_{max}, wenn sie hinreichend genau sein soll, sehr aufwendig ist, hat man versucht, diese Schwierigkeit durch Anwendung einfacher, empirisch gefundener Kontraktilitätsindizes zu umgehen. Neben dem zuvor erwähnten V_{CEmax} (vgl. 1.1.5), der größten gemessenen Verkürzungsgeschwindigkeit in der isovolumetrischen Phase, die nicht mit V_{max} verwechselt werden darf, wird auch die maximale Geschwindigkeit des isometrischen Kraft- bzw. Druckanstieges dp/dt_{max} als Inotropiegröße herangezogen. Zwischen den beiden Größen ist eine positive Korrelation vorhanden (Jakob, 1973; Krayenbühl, 1969). Eine völlige Vordehnungsunabhängigkeit ist aber nicht nachgewiesen worden. Bei Zunahme der Ausgangslänge steigt vor allem P_{max} an, wobei aber bei konstantem Zeitintervall vom Kontraktionsbeginn bis P_{max} auch dp/dt_{max} zunimmt. Es besteht also eine positive Korrelation zum LEDV bzw. LEDP. Unabhängigkeit vom LEDP wird aber für das Zeitintervall vom Kontraktionsbeginn bis dp/dt_{max} = T proklamiert. Dieses Intervall wird bei positiver Inotropie kürzer. Der Quotient $\frac{dp/dt_{max}}{T} = Q$ soll ebenfalls ein aussagekräftiger Kontraktilitätsparameter sein. Eine Inotropiesteigerung wird also angezeigt durch Zunahme von V_{max}, V_{CEmax}, dp/dt_{max} und Q. P_{max} kann ansteigen oder konstant bleiben, T sinkt ab (Krayenbühl, 1969; Jakob, 1973). Eine Kontraktilitätsänderung an den Parametern HMW, SV, F oder LEDP abzulesen ist schwierig, weil hierfür auch periphere Mechanismen und wechselseitige Beeinflussung zu beobachten sind. Eine Frequenzsteigerung kann eine positive Inotropie (Frequenzinotropie) einschließen (vgl. Abb. 5). Ebenso kann eine Kontraktilitätssteigerung mit einer Erhöhung des SV einhergehen. Eine Frequenzsteigerung ist aber gewöhnlich (bis ca. 180 Schläge pro Minute) zwar von einer Erhöhung des HMV aber von einem Absinken des SV begleitet. SV ist zudem stärker vom LEDP bzw. LEDV abhängig, mit dem es positiv korreliert ist. Größere Vordehnung bewirkt größeren Auswurf, gleichzeitig besteht eine Abhängigkeit vom PAO. Ein

höherer diastolischer PAO (Afterload) hat eine Verringerung des SV zur Folge. Als LEDP wird der Druck zu Beginn der isovolumetrischen Phase des Herzens bezeichnet, er entspricht dem Preload (Baumeier, 1975).

1.2 EINFLUSS VON ENDOTOXIN AUF DIE KONTRAKTILITÄT DES HERZENS

1.2.1 Endotoxin und Endotoxinschock

Der Einfluß von Endotoxin auf die Kontraktilität des Herzens wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. Als Endotoxin wird ein makromolekularer Phospholipid-Polysaccharid-Komplex bezeichnet. Für die Bildung sind gram-negative Bakterien verantwortlich, wobei man glaubt, daß Endotoxin in der Zellwand lokalisiert ist und bei deren Zerstörung frei wird (Parker und Sardesai, 1973). Endotoxin oder andere bakterielle Produkte sind imstande eher als die Bakteriämie an sich die Symptome einer Sepsis zu erzeugen (Levin, 1973). Neben den Symptomen des Schocks kann Endotoxin aber auch zu einer Leukopenie, einer pyrogenen Wirkung, einem Schwartzmann-Phänomen, einer Rethiculoendothelianen Reaktion u.ä. führen (Alican, 1962). Bei der Entstehung des Schocks stehen sich verschiedene Theorien gegenüber. Die periphere Theorie, die die Hauptursache des Schocks in peripheren Mechanismen sieht, die kardiale Theorie, die eine kardiale Dysfunktion bereits in frühen Stadien annimmt und die kardiotoxische Theorie, bei der die Existenz eines "myocardial depressant factors" proklamiert wird (Hinshaw, 1971). Völlig geklärt ist der Mechanismus der Endotoxinwirkung also noch nicht.

1.2.2 These: keine direkt kardiotoxische Wirkung durch Endotoxin

Hinshaw u.a. lehnen einen direkt kardiotoxischen Effekt des Endotoxins ab. Sie behaupten, daß der starke Blutdruckabfall mit der daraus resultierenden Verminderung des Koronarflusses und der damit verbundenen inadäquaten Substrat- bzw. Energieversorgung Ursache der myokardialen Dysfunktion sei. Am isolierten Herz konnten sie bei künstlicher Konstanthaltung des PAO keine Kontraktilitätsänderung feststellen (Hinshaw,1972, 1974).

Die Ursache des PAO-Abfalles wurde im verminderten venösen Rückstrom gesehen, bedingt durch Blutpooling in der Leber und im Splanchnikusgebiet (Alican, 1962; Hinshaw,1974). Untersuchungen der Peripherie ergaben einen geringeren venösen Rückfluß bei sinkendem oder konstantem Cava-Druck und konstantem oder steigendem peripheren Widerstand (Weil,1956). Cavanagh u.a. lehnen eine Herzbeteiligung nur in der frühen Phase des Schocks ab. Ihrer Meinung nach verläuft der Endotoxinschock in drei Stadien:

1. Phase (1 - 2 Stunden) : deutlicher Abfall des venösen Rückstromes
2. Phase (2 - 6 Stunden) : Intermediär- oder Katecholaminphase
3. Phase (über 6 Stunden): verminderter sympathischer Einfluß

(Cavanagh,1970; Hinshaw,1974). Die in der Spätphase auftretenden Veränderungen sind nach ihrer Ansicht durch den Verlust des schützenden Einflusses der Katecholamine bedingt. Urschel stellte bei ß-adrenerger Blockade einen deutlichen V_{max}-Abfall fest. In der Frühphase soll der Blutdruckabfall durch sympathische Reflexe aufgehoben werden (Urschel, 1972).

1.2.3 Gegenthese: direkt kardiotoxische Wirkung durch Endotoxin

Andere Autoren halten an einem direkt schädigenden Einfluß des Endotoxins auf den myokardialen Kontraktilitätszustand fest, bevor eine Änderung des Blutdrucks eingetreten ist. Die Ursache könnte eine unmittelbare Einwirkung des Endotoxins auf die Interaktion der Actomyosinfilamente sein (Parker und Sardesai, 1973). Sardesai und Mitarbeiter stellten fest, daß die Mg^{2+} aktivierbare Actomyosin ATPase durch Endotoxin inhibiert wird. Der steile Abfall innerhalb der ersten dreißig Minuten sei mit einer Kontraktilitätsminderung verbunden, die aber durch inotropiesteigernde Präparate ausgeglichen werden könnte. Solis registrierte bei Injektion von 5mg/kg Endotoxin beim Hund einen Abfall des Systemblutdrucks und sah die Ursache ebenfalls in einem venösen Pooling. Der verminderte Koronarfluß sollte für die Kontraktilitätsminderung verantwortlich sein. In der gleichen Studie wurde aber für einige Versuche der PAO künstlich aufrecht erhalten, trotzdem wurde noch ein Kontraktilitätsverlust bemerkt, der nicht der mangelnden Koronardurchblutung zugeschrieben werden konnte (Solis, 1966). Eine endgültige Aussage über die Endotoxinwirkung kann also noch nicht gemacht werden.

II. METHODIK

2.1 VERSUCHSABLAUF

2.1.1 Versuchsaufbau

Die Versuchstiere, 9 Bastardhunde, wogen 20 - 30 kg (Mittelwert 25,6 kg). Um möglichst physiologische Ergebnisse zu erhalten, wurden alle Messungen am Ganztier durchgeführt. Ca. 30 Minuten nach Prämedikation mit 30 mg Piritramid (Dipidolor^{R} Fa. Jansen) und 1 mg Scopolamin erfolgte die Narkoseeinleitung mit einem Thiobarbiturat (Trapanal^{R} Fa. Byk). Diallylnortoxiferin (Alloferin^{R} Fa. Roche), Dosis 0,1 mg/kg zur Relaxierung konnte nach Bedarf nachinjiziert werden. Die über einen Endotrachealtubus mittels Engström-Respirator zugeführte Stickstoff-Sauerstoff-Konzentration des Narkosegases betrug 2:1; die Atemfrequenz 16/Minute, Kontrolle des exspiratorischen Kohlendioxidgehaltes (5 - 5,5 Vol%) durch ein Urasgerät der Firma Hartmann und Braun.

Nach Thorakotomie (Medisterniotomie) und anschließender Heparinisierung 3 mg/kg (Liquemin^{R} Fa. Roche) wurden folgende Katheter bzw. Meßköpfe plaziert:

Um die Aortenwurzel: ein elektromagnetischer Flowkopf der Fa. Statham Nr. 62014 (18mm) bzw. 62015 (20mm) zur Messung des Aortenflusses (FAO)

Im Koronar-Bypass: ein Flowkopf der Fa. Statham Nr. 620111 (4mm) zur Messung des Koronarflusses (FCO)

Im linken Ventrikellumen nach Apexincision und anschließender Vernähung:	ein Katheter-Tip-Manometer (Mikro-Tip^{R} Pressure Transducer der Fa. Millar, Houston Texas) bzw. ein Statham Druckwandler (flüssigkeitsgefüllter Katheter Typ 23 Db) zur kontinuierlichen intraventrikulären Messung des linksventrikulären Druckes PLV
Arteria bzw. Vena femoralis:	Katheter zur Blutentnahme für die biochemischen Kontrollwerte: O_2-Sättigung, PO_2, PCO_2, Hb, Laktat, Elektrolyte bzw. Zufuhr von Blut und Dextran 6% bei größeren Volumenverlusten.

Im Tier-Op befanden sich die Geräte und Monitoren zur Signalerfassung und unmittelbaren Verlaufskontrolle. Die Signal- und Datenspeicherung sowie Weiterverarbeitung erfolgte im benachbarten Rechenraum. Über Signalverteiler waren folgende Einheiten angeschlossen: ein 8-Kanal-Oszilloskop (Cardioscope der Fa. Hellige) zur Darstellung von PAO, PLV, dp/dt, EKG, FAO, FCO. Damit konnte der Druckverlauf direkt kontrolliert und Störungen wie Verklebungen und Lageveränderungen des Katheters sofort erkannt werden. Die phasischen Ausgangsgrößen wurden vom Analogband und vom Ventrikeldruckmonitor übernommen. Ein 6-Kanal-Thermoschreiber (Fa. Hellige) hielt die gemessenen Größen PAO, PLV, EKG, FAO und FCO graphisch fest. Ein eigens zur Beurteilung der momentanen Leistungsfähigkeit des Herzens entwickelter Ventrikeldruckmonitor nach Baumeier brachte parallel folgende Kontraktilitätsparameter zur Anzeige: PLV_{max}, dp/dt_{max}, T_{max}, Q_{max}, $V_{CE\,max}$ und F (Baumeier, 1975). Über ein 2-Kanal-Oszilloskop (10MHZ Storage-Oscilloscope T 912 der Fa. Tektronik) konnte durch manuelles Extrapolieren V_{max} ermittelt werden.

Während des Versuchs wurden die Flußsignale FAO und FCO über

einen Digitalcomputer (DecLab 11/40 der Fa. Digital) sofort weiterverarbeitet. Dieser nahm die Meßwerte auf, suchte eine repräsentative Herzaktion und brachte sie graphisch auf Display zur Darstellung. Über einen Steuer- und Entscheidungsteil konnten diese Werte ausgewertet und abgespeichert werden. Es bestand aber auch die Möglichkeit, das Programm zu unterbrechen, bei Fehlern medizinischer und technischer Art z.B. Extrasystolen, Arrhythmien, Manipulationen am Versuchstier, oder wenn keine repräsentative Aktion gefunden wurde. Aufgenommene Werte konnten somit auch verworfen werden. Ausgedruckt wurden HMV, SV, CMV und F. Ein 7-Kanal-Analog-Magnetband (Data tape V 330 der Fa. CEC) nahm die phasischen Werte kontinuierlich auf und diente zur Zwischenspeicherung. Die für die Weiterverarbeitung wichtigen Größen konnten so jederzeit erneut abgespielt werden (Abb. 6).

2.1.2 Durchgeführte Manipulationen

Folgende Manipulationen am Versuchstier wurden vorgenommen:

Versuch 12 - 16: intravenöse Injektion der mutmaßlich kontraktilitätssteigernden Theophyllinpräparate ARL 57 bzw. 115, Dosierung 1 mg bzw. 2 mg/kg Körpergewicht; vier Manipulationen in wechselnder Reihenfolge und Dosierung Meßzeit 30 Minuten, gesamte Versuchsdauer etwas über 2 Stunden, Ablesen der Meßwerte zu den Zeiten 0 (= Ausgangswert), 1, 3, 5, 10, 15, 30 Minuten.

Versuch 17 - 20: Langsame intravenöse Injektion von Endotoxin (Lipopolysaccharide W.E. coli 0127: B_8 DIFCO LABORATORIES Detroit Mich. USA) Dosierung 1,5 bzw. 3 mg/kg Körpergewicht. Meßwerte zu den Zeiten 0, 15, 30, 45, 60 Minuten, anschließend Spritzen der Theophyllinpräparate wie im Versuch 12 - 16.

Nach Abschluß des Versuches erfolgte die Tötung des Versuchstieres mit T 61 (Fa. Hoechst).

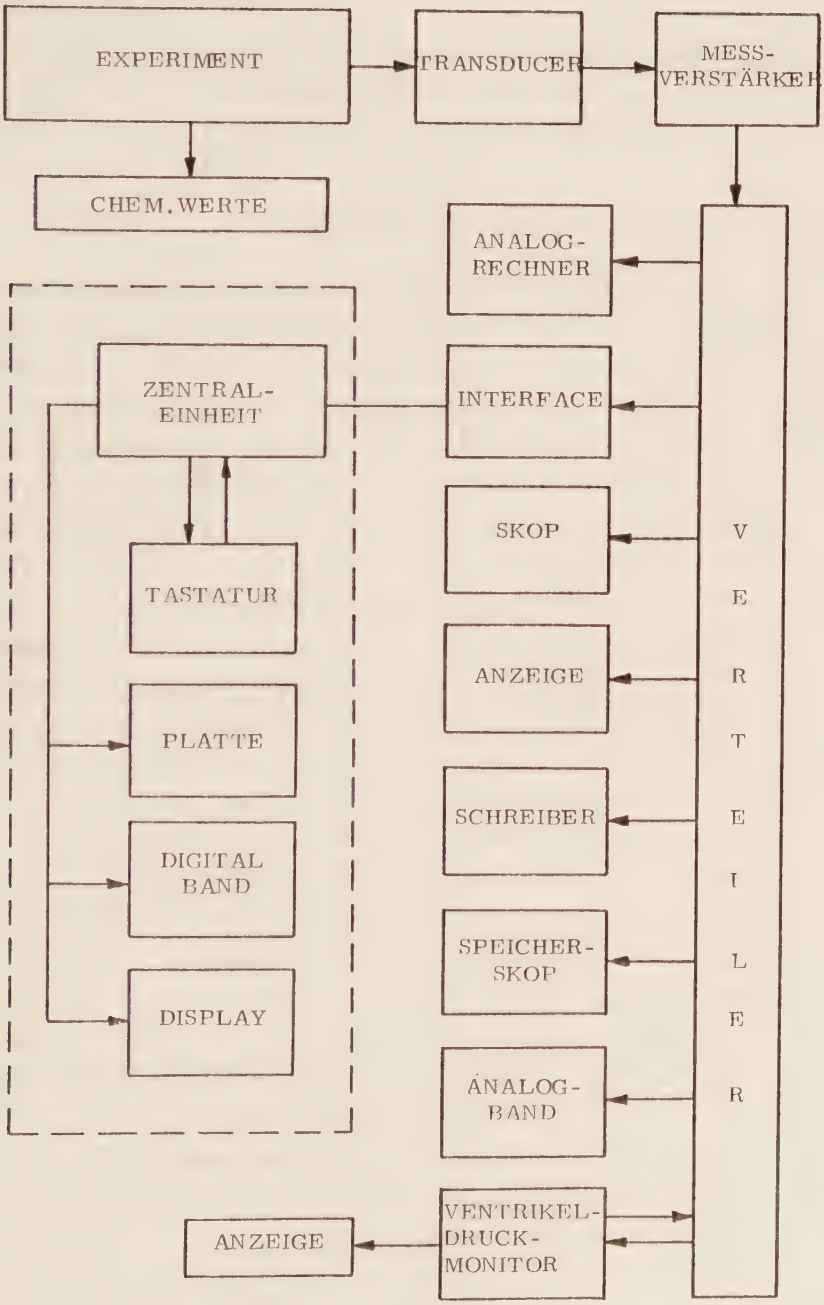

Abbildung 6: Schema der Versuchsanlage

Außerdem wurde das Feuchtgewicht des linken Ventrikels bestimmt.

2.2 VERARBEITUNG DER MESSWERTE

Die für die Beurteilung der Kontraktilität wichtigen Parameter wurden zum größten Teil dem elektronischen Ventrikeldruckrechner und Monitor entnommen. Einziges Eingangssignal ist der vom Analogband abgespielte PLV. Der Rechner bestimmt seine Ausgangsparameter während der isovolumetrischen Phase der Herzaktion, und alle aus einer einzelnen Herzaktion berechneten Größen werden sofort auf Meßgeräten zur Anzeige gebracht. Diese alle aus dem intraventrikulären Druck ermittelten Kontraktilitätsparameter werden somit parallel ausgegeben und können unter gleichen Bedingungen gegeneinander abgewogen werden. Da der PLV verschiedenen Störungen z.B. Schleuderzacken durch Anschlagen des Katheters unterliegt, ist ein Stop-Schalter-Mechanismus eingebaut, damit alle Werte bis auf die Herzfrequenz in einer stabilen Phase für einige Zeit elektronisch eingefroren und somit eingehender beurteilt werden können. Eingebaute Filter können Brummschleifen und andere Störeinflüsse verringern. Um vom Einfluß der Atmung unabhängig zu sein, kann mit einem aus der Atmung abgeleiteten Triggersignal erreicht werden, daß nur solche Herzaktionen ausgewertet werden, die in einen bestimmten Atemzyklus fallen (Baumeier, 1975).

An phasischen Größen wird ausgegeben:

1) die der Verkürzungsgeschwindigkeit des Herzmuskelpräparates proportionale Größe $V_{CE} = \frac{1}{p} \cdot \frac{dp}{dt}$
2) die kontinuierliche Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt
3) das von Filtern der Recheneinheit aufbereitete Signal $p(t)$ mit einer wählbaren Verstärkung $V = p(t)$

Weiterhin werden aus jeder einzelnen Herzaktion folgende Parameter berechnet und zusätzlich auf Zeigerinstrumenten zur Anzeige gebracht:

1)	Druckmaximum im linken Ventrikel	P_{max}	mm Hg
2)	Maximum von V_{CE}:	V_{CEmax}	sec^{-1}
3)	Maximum der Druckanstiegsgeschwindigkeit	dp/dt_{max}	$\frac{mm\ Hg}{s}$
4)	Zeitdauer von Kontraktionsbeginn bis zum Erreichen von dp/dt_{max}:	T_{max}	ms
5)	der Quotient $\frac{dp/dt_{max}}{T_{max}} = Q$		$\frac{mm\ Hg}{s^2}$
6)	Herzfrequenz F	F	min^{-1}

(Baumeier, 1975).

Die Größen 4) und 5) wurden in dieser Arbeit zur Kontrolle herangezogen.

Um den weitgehend vom LEDP unabhängigen Parameter V_{max} (= maximale Verkürzungsgeschwindigkeit bei fiktiver Belastung P = O) zu erhalten, wurde V_{CE} über P(t) zwecks Extrapolation oszillographisch dargestellt. Dazu wurden der PLV an den X- und V_{CE} an den Y-Eingang eines Speicheroszillographen gelegt (V_{CE} = f(P); Zwei-Kanal-Oscilloscope Fa. Tektronik 10 MHZ Storage Oscilloscope T 912).

Mit Hilfe eines Stop-Schalters konnte die dargestellte Kurve festgehalten und manuell extrapoliert werden (Abb. 7). Das gleiche Gerät diente zur Ablesung des LEDP (Enddiastolischer Ventrikeldruck):

Kanal 1: EKG, darunter Kanal 2 des Oszilloskopes: PLV; das Ablesen des LEDP erfolgte bei halber R-Zacke. Wie schon erwähnt druckt der Digitalcomputer die Werte HMW (ml), CMV (ml), SV (ml) und F (min^{-1}) aus (Baumeier, 1975).

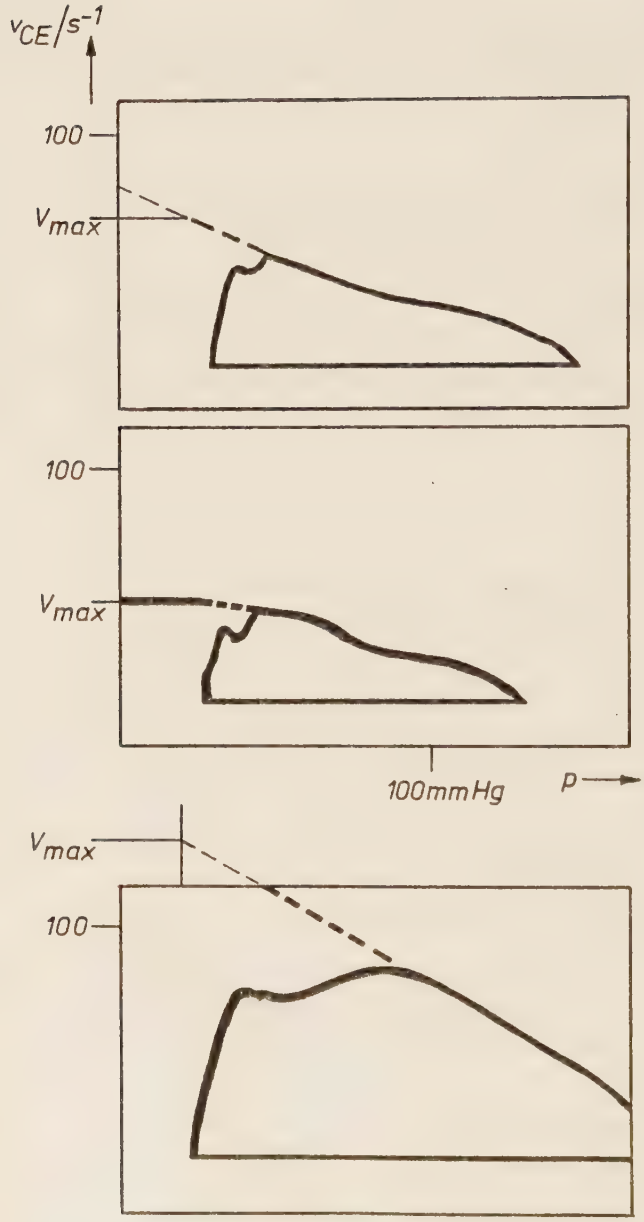

Abbildung 7: V_{max} bei normaler, erniedrigter und erhöhter Kontraktilität

III. ERGEBNISSE

Veränderungen der Inotropiegrößen durch die Manipulationen am Versuchstier (vgl. 2.1.2) waren bereits während des Experimentes deutlich erkennbar. Die unmittelbare Beobachtung der Meßwerte im Versuchsablauf auf den beschriebenen Geräten zeigte schon erhebliche Unterschiede zwischen den Versuchen 12 - 16, bei denen kein Endotoxin gegeben wurde und den Versuchen 17 - 20, bei denen die Injektion der Theophyllinpräparate ARL 57 bzw. 115 erst nach einer Stunde Endotoxämie erfolgte. Die Werte nach Endotoxingabe ließen auf einen Leistungsabfall des Herzens schließen, während nach Applikation der Theophyllinpräparate eine Steigerung der Inotropiegrößen registriert wurde. Ein Unterschied der Medikation ARL 57 bzw. ARL 115 sowie der Dosierung 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg war ad hoc nicht aufgefallen und sollte durch statistischen Vergleich ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.

3.1 VERGLEICH ARL 57, ARL 115 (PHARMAKOLOGISCHE KURZBEZEICHNUNG ZWEIER THEOPHYLLINPRÄPARATE)

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte aller ausgewerteten Größen und sämtlicher Versuche zu identischen Meßzeitpunkten bei Medikation von ARL 57 gegenüber ARL 115 ergab im T-Test gering signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau $P = 0{,}05$).

Bei den Versuchen 12 - 16 (ohne Endotoxin) war von den Meßparametern P_{max}, dp/dt_{max}, $V_{CE\,max}$, V_{max}, F, LEDP, HMV und SV keiner

signifikant verschieden. Obwohl bei den Versuchen 17 - 20 (mit Endotoxin) die Inotropiegrößen bei ARL 57 meist geringfügig höher lagen, zeigten von den 56 Werten lediglich 4 einen signifikanten Unterschied: P_{max} (3,15 Minuten), dp/dt_{max} (5 Minuten), F (3 Minuten) waren bei ARL 57 größer. Die Varianzen und der Kurvenverlauf waren nahezu identisch. Abbildung 8 zeigt als Beispiel die Verkürzungsgeschwindigkeiten $V_{CE\,max}$ und V_{max} in zeitlicher Abhängigkeit nach ARL 57 bzw. ARL 115 Injektion. Ein qualitativer oder quantitativer Unterschied der Wirkung beider Präparate auf die von uns verwendeten Meßparameter schien in dieser Versuchsanordnung nicht gegeben zu sein.

3.2 VERGLEICH DER ARL-DOSIERUNGSMENGE 1 mg BZW. 2 mg PRO KILOGRAMM KÖRPERGEWICHT

Die Wirkung der Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht bzw. 2 mg/kg Körpergewicht auf alle Meßgrößen sämtlicher Versuche wurden ebenfalls zu identischen Zeitpunkten geprüft. Auch hier konnte kein wesentlicher Unterschied für P_{max}, dp/dt_{max}, $V_{CE\,max}$, V_{max}, F, LEDP, HMV und SV im T- Test festgestellt werden ($P = 0,05$). Im Kurvenverlauf lagen zwar die Werte für die Dosierung 2 mg/kg häufig geringfügig höher, bei Versuch 12 - 16 war jedoch kein Wert signifikant; bei Versuch 17 - 20 waren von 56 Werten nur zwei, nämlich die Frequenzwerte zu den Zeitpunkten 15 Minuten, 160,2/min zu 128,75/min und 30 Minuten, 150,4/min zu 114,75/min signifikant verschieden, wobei die Frequenzwerte bei niedriger Dosierung 1 mg/kg sogar höher lagen. Dieser Unterschied war aber eher darauf zurückzuführen, daß die 2 mg/kg Dosierung in den Versuchen 17 - 20 häufiger als letzte Manipulation angewendet wurde, bei der die Frequenzen im allgemeinen niedriger lagen.

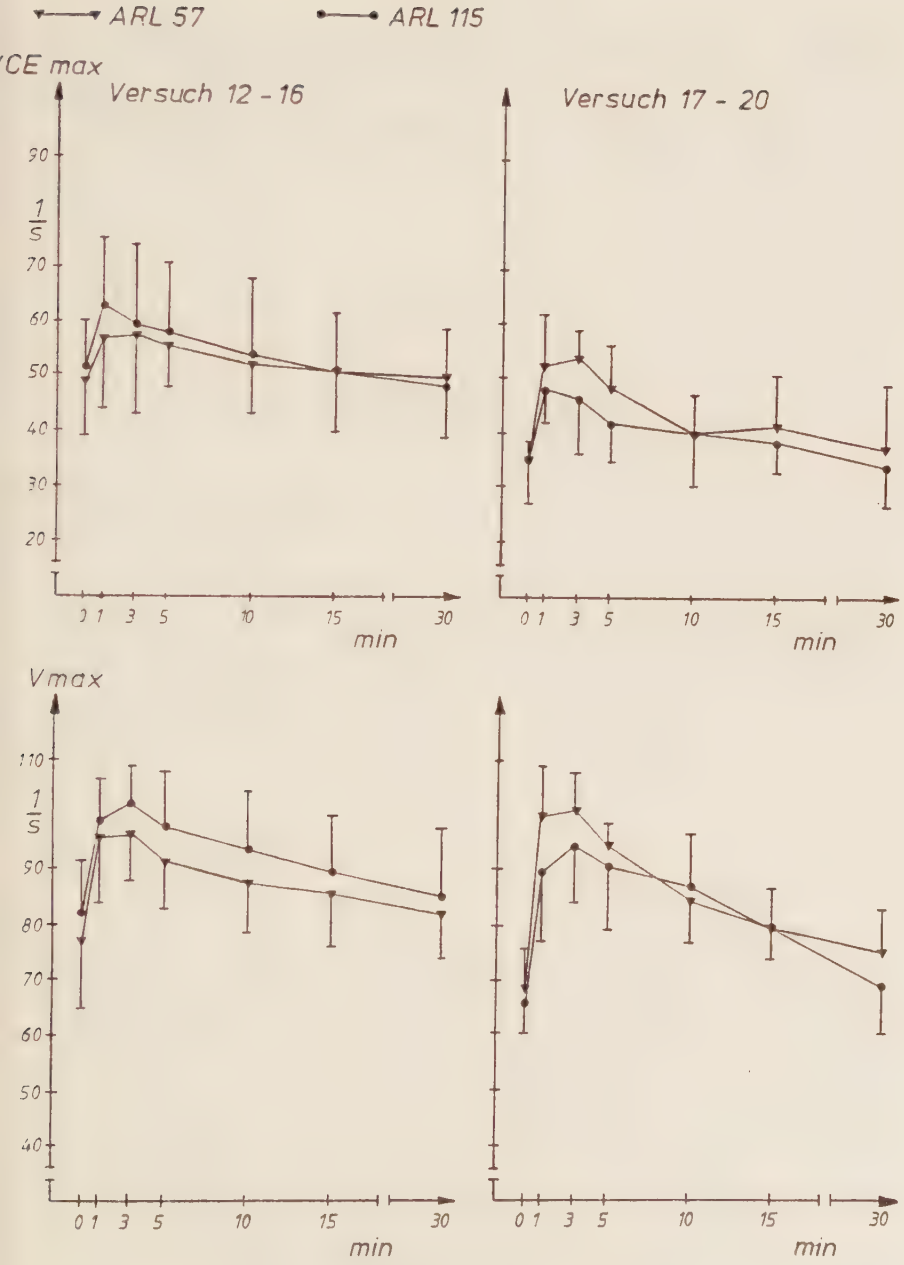

Abbildung 8: V_{CEmax} und V_{max} nach Injektion von ARL 57 bzw. ARL 115

Abbildung 9 zeigt die Kurven der Verkürzungsgeschwindigkeiten V_{CEmax} und V_{max}, die trotz verschiedener Dosierung große Ähnlichkeiten aufweisen. Somit schien auch hier eine Trennung der Kollektive nicht gerechtfertigt.

3.3 VERGLEICH DER MANIPULATIONEN IM ZEITLICHEN ABLAUF (WIRKUNGSUNTERSCHIED ZWISCHEN ERSTER UND LETZTER MANIPULATION)

Während des Versuchsablaufes war bei direkter Auswertung aufgefallen, daß mit fortgeschrittener Versuchsdauer sowohl die Ausgangswerte als auch die Maximalwerte der Meßparameter im allgemeinen absanken. Die Versuche 15, 18 und 19 mußten sogar frühzeitig abgebrochen werden, weil der Hund stärkere kardiale Veränderungen zeigte oder starb, bevor alle Manipulationen durchgeführt waren und somit keine verwertbaren Kontraktilitätsparameter gefunden wurden. Diese Manipulationen gingen nicht in die Statistik ein.

3.3.1 Absolutwerte

Der Vergleich der Absolutwerte zeigte im Kurvenverlauf nur quantitativ etwas niedriger liegende Werte der letzten Manipulation gegenüber der ersten. Die Kurven für die zweite und dritte Manipulation lagen meist dazwischen. Im T-Test ($P = 0,05$) waren die Parameter P_{max}, dp/dt_{max}, V_{CEmax}, V_{max}, F, LEDP, HMV und SV jedoch selten signifikant. In den Versuchen 12 - 16 wurde keine Signifikanz festgestellt. In den Versuchen 17 - 20 waren bei der letzten Manipulation lediglich die Frequenzwerte 1, 10, 15, 30 Minuten signifikant unter denen der ersten Manipulation gelegen. Bei diesen Versuchen 17 - 20

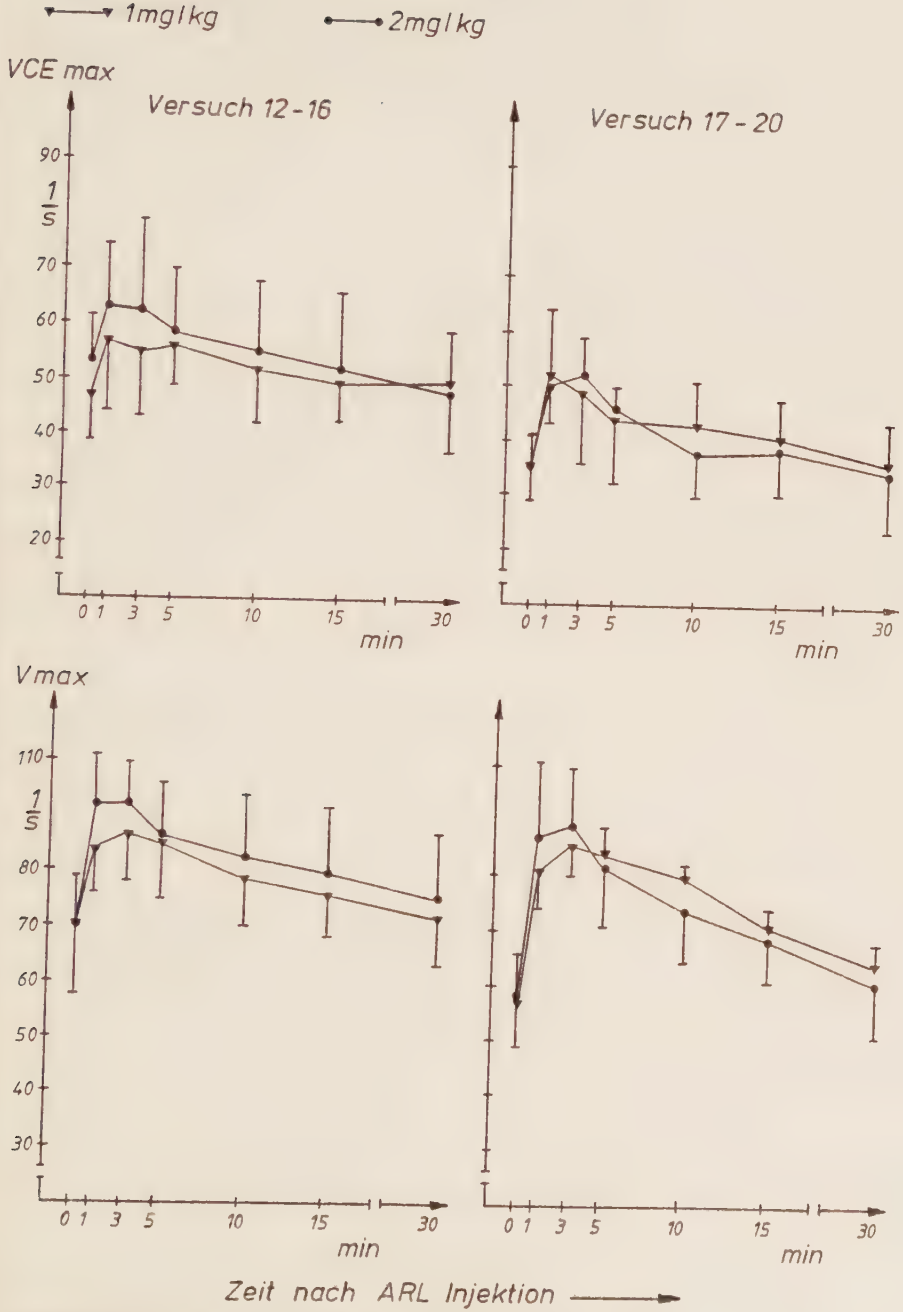

Abbildung 9: $V_{CE\,max}$ und V_{max} nach ARL Injektion
1 mg/kg bzw. 2 mg/kg

lagen bereits die Ausgangswerte der Frequenz deutlich unter denen der Versuche 12 - 16 (vgl. Abb. 12), wobei jedoch mehr die Dauer des Versuches als die Endotoxämie entscheidend gewesen sein dürfte (vgl. Wirkung von Endotoxin 3.5.3).

3.3.2 Relativwerte

Um vom Ausgangswert unabhängig zu sein, wurde dieser 100 Prozent gesetzt und die relative Änderung der Meßgrößen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Prozent angegeben. Die Kurven der 4. Manipulation lagen meist geringfügig niedriger als die der ersten und stiegen etwas träger an, größere qualitative Unterschiede konnten aber nicht registriert werden (vgl. Abb. 10: Kurven der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeiten V_{CEmax} und V_{max}). Der T-Test für die relativ gemessenen Größen ergab folgendes:

Versuch 12 - 16: nur 5 von 48 Werten unterschieden sich signifikant. Bei der ersten Manipulation war der dp/dt_{max}-Anstieg zum Zeitpunkt 1 Minute größer, bei der vierten Manipulation der SV-Anstieg (10 Minuten) und der HMV-Anstieg (5, 10, 15 Minuten) nach ARL-Injektion. Dabei waren die Ausgangswerte von HMV und SV bei der vierten Manipulation niedriger gewesen, so daß die Steigerung relativ vom niedrigeren Ausgangswert jetzt sogar deutlicher in Erscheinung trat.

Versuch 17 - 20: 2 Werte von 48 waren signifikant. dp/dt_{max} (5 Minuten) war bei der ersten Manipulation größer, LEDP (15 Minuten) war bei der vierten Manipulation größer. Ein Unterschied im relativen Frequenzverlauf war jetzt nicht mehr zu erkennen.

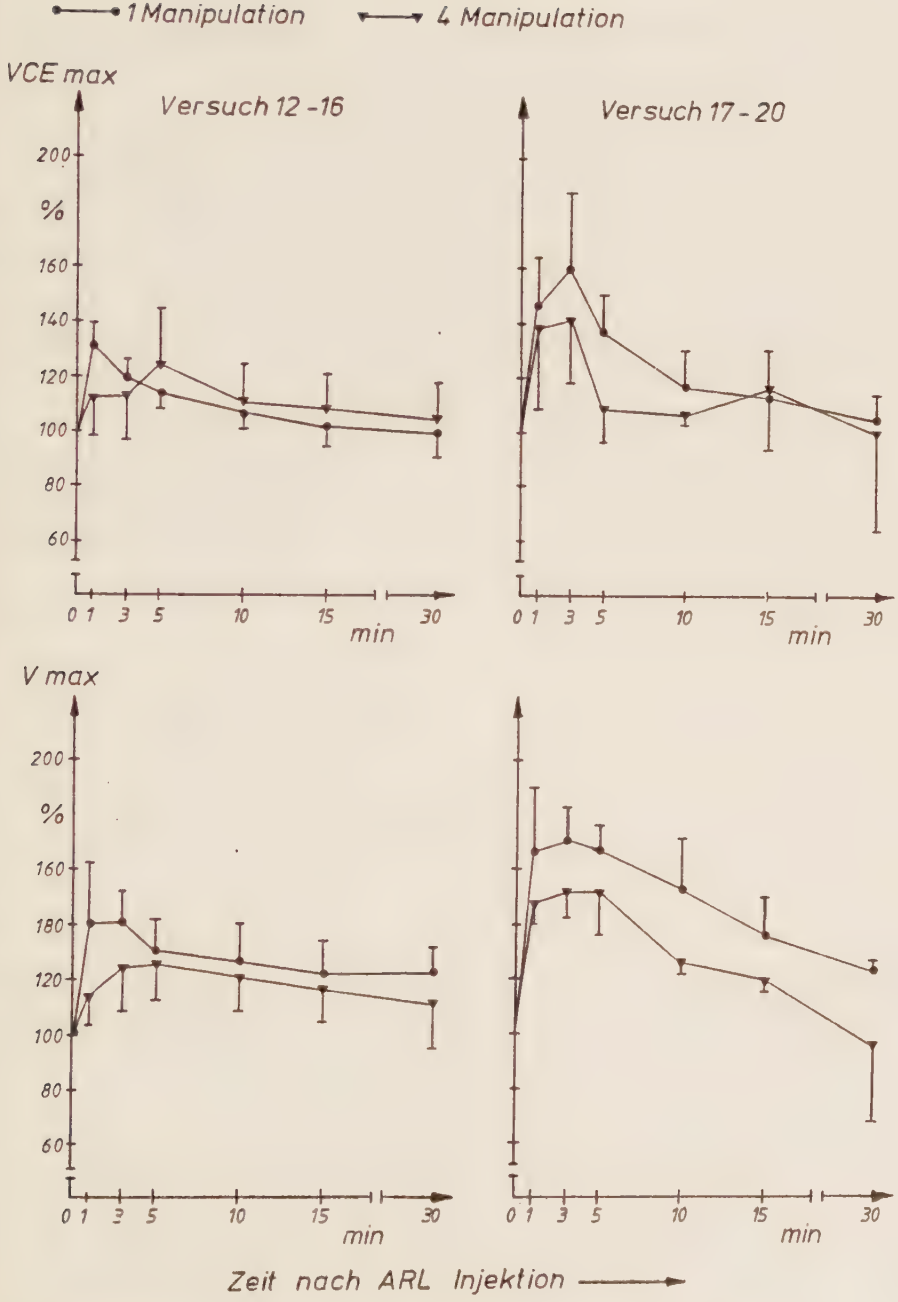

Abbildung 10: $V_{CE\,max}$ und V_{max} in % nach ARL Injektion, Vergleich 1. Manipulation - 4. Manipulation

3.3.3 Zusammenfassung der unterschiedlichen Kollektive

Die geringe Signifikanz sowohl der Absolut- als auch der Relativwerte, bei ähnlichem Kurvenverlauf, schien eine Trennung der einzelnen Manipulationen in Abhängigkeit von ihrer Applikationsreihenfolge im Versuchsverlauf nicht zu rechtfertigen, wobei einschränkend gesagt werden muß, daß nur die Manipulationen in die Berechnung einbezogen wurden, bei denen der Hund eine noch ausreichende Herz-Kreislauf-Funktion zeigte. Insgesamt fünf Manipulationen konnten nicht ausgewertet werden, da der Hund im Verlauf starb bzw. im EKG stärkere Veränderungen, wie gehäufte Extrasystolen, Blockbilder oder Herzflimmern auftraten.

Damit konnten für die Statistik alle vier Manipulationen ARL 57 1 mg/kg, ARL 57 2 mg/kg, ARL 115 1mg/kg und ARL 115 2 mg/kg ungeachtet ihrer Dosierung und Applikationsreihenfolge zu ausreichend großen Kollektiven zusammengefaßt werden.

3.4 UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN ENDOTOXINFREIEN VERSUCHEN Nr. 12 - 16 UND DEN VERSUCHEN MIT ENDOTOXIN Nr. 17 - 20

Die schon in der Verlaufsbeoachtung registrierten Unterschiede zwischen den Endotoxinversuchen 17 - 20 und den Versuchen ohne Endotoxin 12 - 16 ließen sich auch im T-Test deutlich nachweisen. Der Vergleich der Mittelwerte aller Parameter von Versuch 12 - 16 mit denen der Versuche 17 - 20 zu identischen Zeitpunkten ergab folgendes: Die Inotropiegrößen lagen bei den Endotoxinversuchen wesentlich niedriger: von 56 Werten waren 27 hochsignifikant ($P = 0,01$) und 7 signifikant ($P = 0,05$) verschieden: vgl. Tabelle 1: Absolutwerte jener Parameter, die einen signifikanten Unterschied aufweisen. Vor allem bei P_{max} und dp/dt_{max}

Zeit (min)	Versuch	Ausgangs-wert	1	3	5	10	15	30
P_{max} (mmHg)	12-16	101,39	113,00	114,17	111,11	102,78	98,06	91,39
	17-20	56,54	69,62	71,15	65,38	58,08	56,92	55,38
dp/dt_{max} ($mmHg \cdot s^{-1}$)	12-16	2833,33	4033,33	4000,00	3538,89	3166,67	2966,67	2688,89
	17-20	1323,08	2138,46	1984,62	1753,85	1353,85	1376,92	1323,08
$V_{CE\,max}$ (s^{-1})	12-16	50,11	59,89		57,00	53,67	50,89	49,33
	17-20	34,77	50,46		44,46	40,00	39,69	35,38
V_{max} (s^{-1})	12-16	79,56					87,89	83,44
	17-20	67,08					80,15	71,85
F (min^{-1})	12-16	193,50	194,61	196,94	192,72	187,56	186,44	183,17
	17-20	152,62	165,62	166,23	164,92	150,85	140,85	128,46
LEDP (mmHg)	12-16			4,91	4,51		4,09	
	17-20			3,18	2,72		2,92	
HMV (ml)	12-16					3416,67		
	17-20					2800,00		
SV (ml)	12-16							
	17-20							

Tabelle 1: Signifikanter Unterschied der Absolutwerte (Mittelwerte)
Versuch 12 - 16 gegenüber Versuch 17 - 20 nachgewiesen im T-Test

lagen sämtliche Werte der Endotoxinversuche 17 - 20 hochsignifikant unter denen der Versuche 12 - 16 (vgl. Abb. 11). Von 7 Frequenzwerten waren 6 hochsignifikant und einer signifikant verschieden, was sich aber auch mit der über 1 Stunde längeren Dauer der Endotoxinversuche 17 - 20 erklären läßt. Meist stellten wir einen kontinuierlichen Frequenzabfall mit fortgeschrittener Zeit fest, der u.U. als Abfall des Katecholaminspiegels zu deuten ist (Abb. 12). Auch die Inotropiegrößen V_{CEmax} und V_{max} zeigten einen deutlichen Unterschied, wobei bemerkt werden muß, daß auch LEDP bei Versuch 12 - 16 stets höher war als bei Versuch 17 - 20. Der LEDP-Wert (3, 5, 15 Minuten) zeigte sogar einen signifikanten Unterschied (Abb. 12). Auffallend ist, daß HMV und SV kaum differieren. Diese Werte sind aber nicht nur vom LEDP, der Frequenz und vom kontraktilen Zustand abhängig, sondern auch von der Peripherie, z.B. dem peripheren Widerstand, der in dieser Versuchsanordnung nicht registriert wurde.

3.5 KONTRAKTILITÄT NACH ENDOTOXININJEKTION

Die im Vergleich der Kollektive schon angedeutete Kontraktilitätsminderung durch Endotoxin sollte im folgenden statistisch nachgewiesen werden (Aufzeichnungsdauer 1 Stunde nach Injektion von Endotoxin).

3.5.1 Absolutwerte

Im T-Test für Paardifferenzen wurden die absoluten Mittelwerte der Inotropiegrößen vor Endotoxingabe (Ausgangswerte) den Werten bei 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Endotoxininjektion gegenübergestellt ($P = 0,05$). Eine signifikante Erniedrigung ergab sich bei P_{max}, V_{CEmax} (15 Minuten) und P_{max}, V_{CEmax}, V_{max} (30, 45, 60 Minuten).

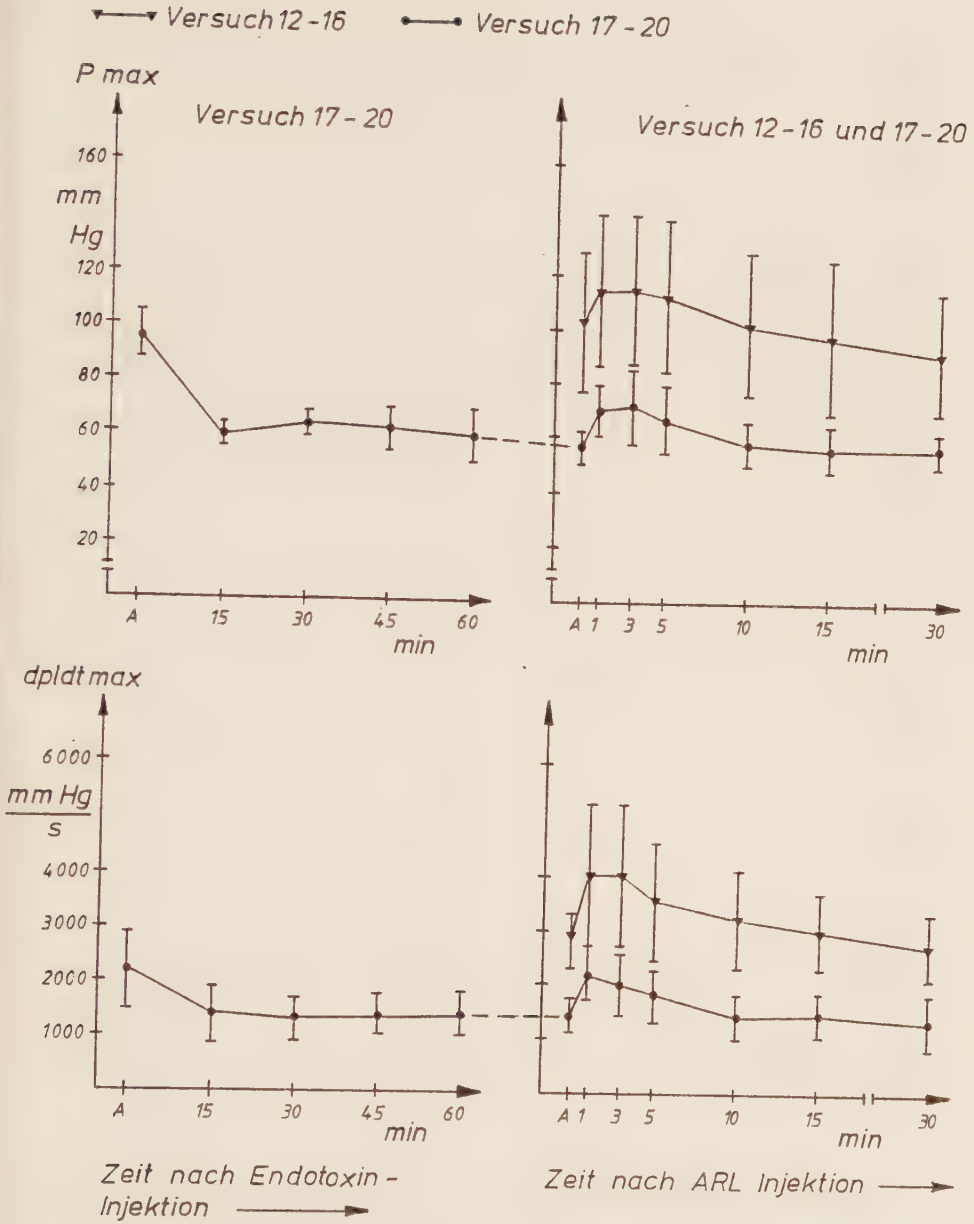

Abbildung 11: P_{max} und dp/dt_{max} nach Endotoxingabe und anschließender ARL-Injektion bei Versuch 12-16 und 17 - 20

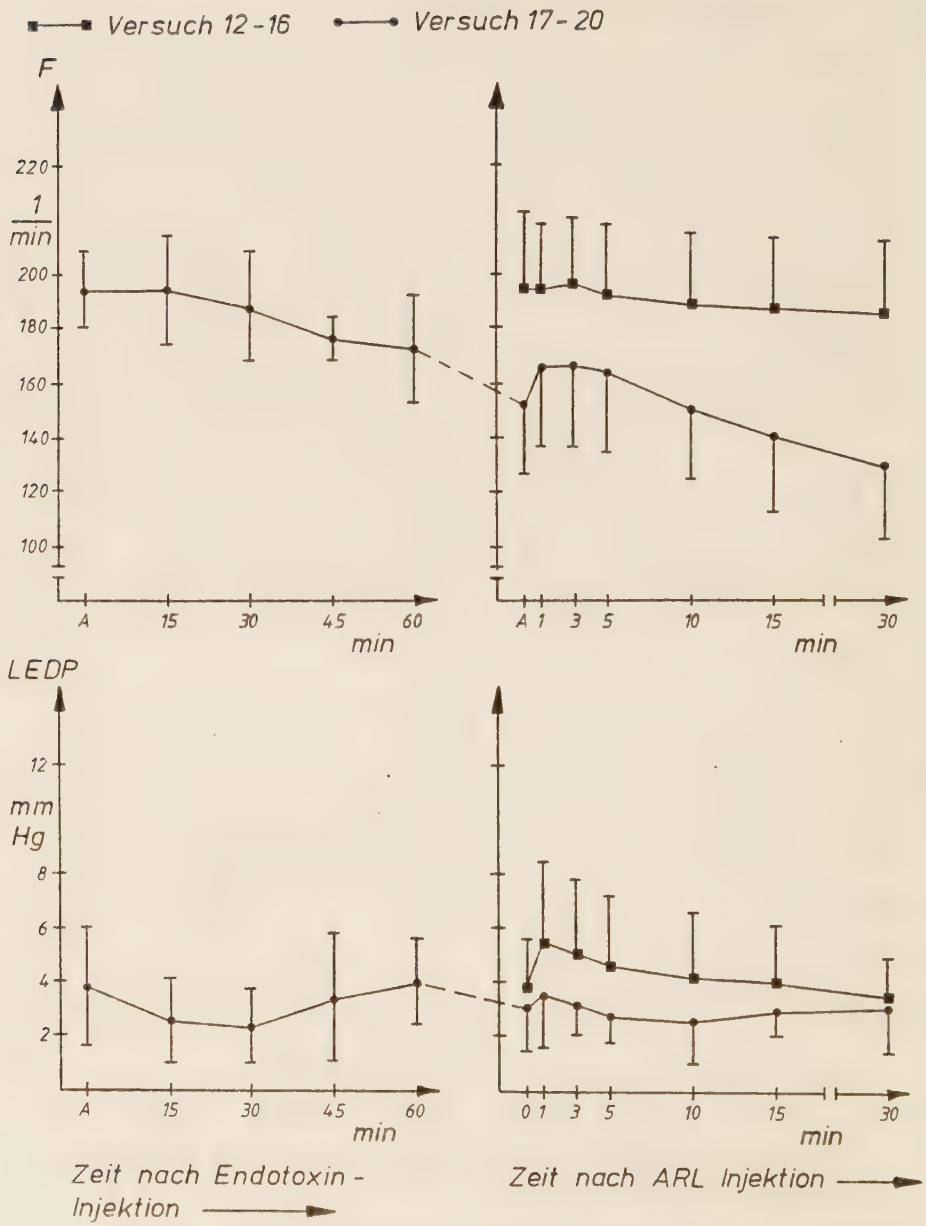

Abbildung 12: F und LEDP nach Endotoxingabe und anschließender ARL - Injektion bei Versuch 12 - 16 und 17 - 20

Auch dp/dt_{max}, LEDP und F sanken, die Werte waren aber nicht signifikant (vgl. Abb. 11 und 12).

3.5.2 Relativwerte

Um die Abweichung vom Ausgangswert in Prozent zu erhalten, wurden alle Meßwerte relativiert. Der Test für Paardifferenzen lieferte fast identische Ergebnisse wie sie bei den Absolutwerten erzielt wurden. Der Abfall der signifikant unterschiedlichen Größen in Prozent ist aus Tabelle 2 zu ersehen. Lediglich der dp/dt_{max}-Wert (30 Minuten) zeigte relativ betrachtet eine zusätzliche Signifikanz. P_{max} erreichte mit 63,36 % nach 15 Minuten sein Minimum, dp/dt_{max} mit 60,25 % nach 30 Minuten, V_{CEmax} mit 66,33 % nach 1 Stunde, V_{max} mit 61,51 % ebenfalls nach 1 Stunde (vgl. Abb. 13).

Zeit (min)	Ausgangs-wert	15	30	45	60
P_{max} %	100	63,36	67,46	66,73	64,1
dp/dt_{max} %	100		60,25		
V_{CEmax} %	100	74,21	72,54	72,54	66,33
V_{max} %	100		71,89	65,51	61,51

Tabelle 2: Versuch 17 - 20, signifikanter Abfall von P_{max}, dp/dt_{max}, V_{CEmax} und V_{max} in % nach Endotoxin-injektion, nachgewiesen im T-Test

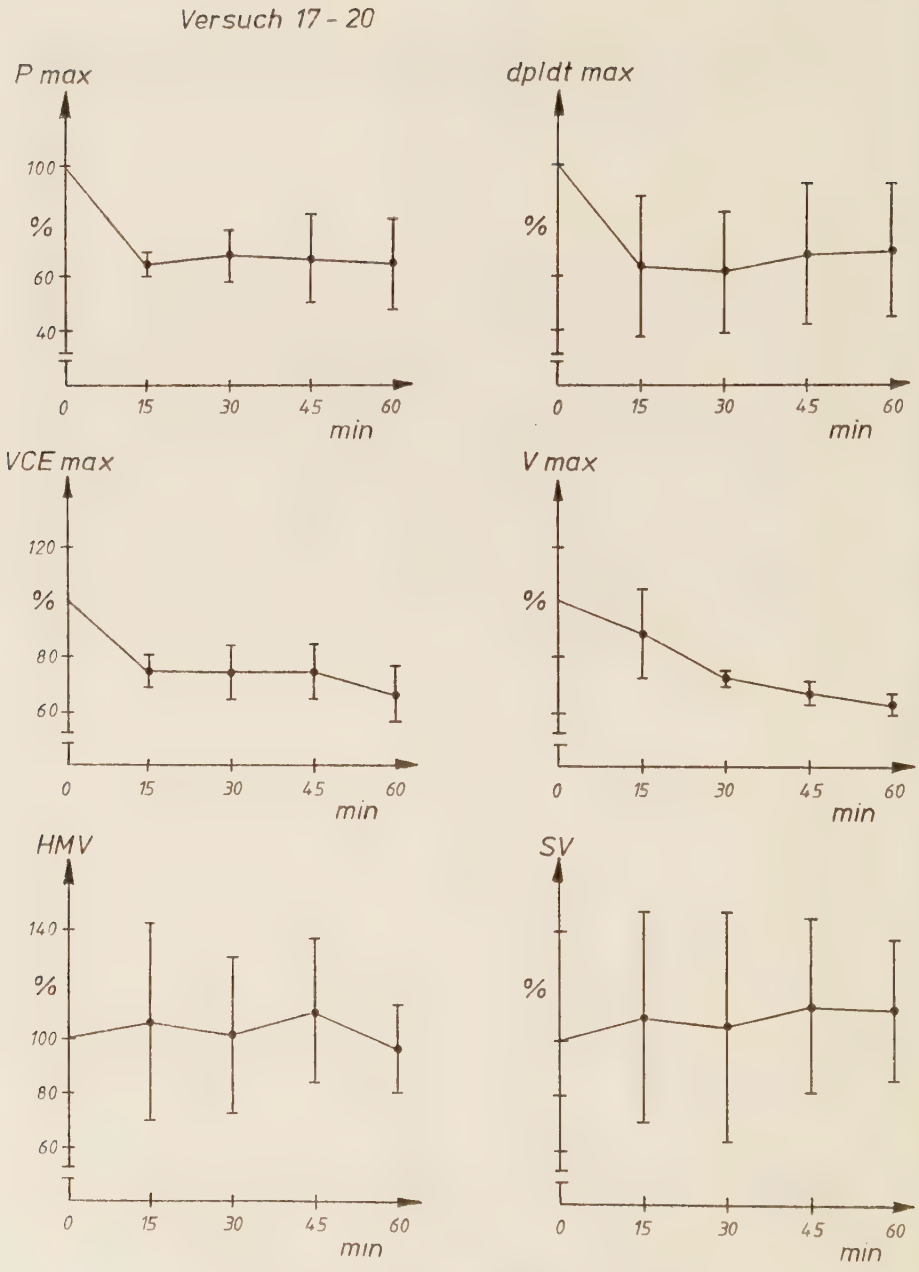

Abbildung 13: P_{max}, dp/dt_{max}, V_{CEmax}, V_{max}, HMV, SV in % nach Endotoxingabe

3.5.3 Kontraktilitätsminderung durch Endotoxin?

Eine Inotropieminderung durch Endotoxin ist bei Betrachtung sämtlicher Kontraktilitätsindizes deutlich ersichtlich. Der Grund für diese Kontraktilitätsminderung ist aus diesen Ergebnissen aber nicht abzuleiten. Ob nur der steile Abfall des PLV mit der damit verbundenen Verminderung des Koronarflusses entscheidend ist, oder ob Endotoxin einen direkt toxischen Einfluß auf das Myokard ausübt, ist nicht zu ersehen. Auch kann nicht differenziert werden, wodurch der P_{max}-Abfall bedingt ist. Da, um möglichst physiologische Ergebnisse zu erhalten, die Messungen am Ganztier erfolgten, können z.B. der verminderte venöse Rückfluß, nervale Dysfunktion oder abnorme Produkte des Metabolismus verantwortlich gewesen sein (Hinshaw,1972). Zudem wurde versucht, zu starken Abfall des Blutdrucks, der durch Versacken in der Peripherie hervorgerufen sein dürfte, mittels Dextran und Blutkonserven zu vermeiden. Da der P_{max} bereits innerhalb von 15 Minuten den steilsten Abfall zeigt und sein Minimum erreicht, dann konstant verläuft oder sogar minimal ansteigt, während V_{CEmax} und V_{max} kontinuierlich abfallen und erst nach einer Stunde ihre Minimalwerte zeigen, scheint der P_{max}-Abfall nicht die alleinige Ursache der Kontraktilitätsminderung zu sein. Der Frequenzabfall nach Endotoxin ist wenig eindrucksvoll, kein Wert ist signifikant. Eine Bradykardie mit fortgeschrittener Versuchsdauer wurde dagegen bei allen Versuchen beobachtet (vgl. auch 3.3.1 und 3.4 und Abb. 12) . LEDP fällt in den ersten 30 Minuten und steigt danach wieder geringfügig an, ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen (vgl. Abb. 12). HMV- und SV-Werte zeigen nur unwesentliche Veränderungen, die zudem hohe Standardabweichungen aufweisen (vgl. Abb. 13).

Insgesamt betrachtet war aber die Endotoxininjektion durchaus imstande, die Symptome eines Schocks zu produzieren.

3.6 BEEINFLUSSUNG DER KONTRAKTILITÄT DURCH ARL 57 BZW. ARL 115

Zum Nachweis einer positiv inotropen Wirkung der Theophyllinpräparate ARL 57 und ARL 115 wurden, aufgrund der vorherigen Ergebnisse, die Versuche 12 - 16 und 17 - 20 getrennt betrachtet und, um möglichst große Kollektive zu erhalten, alle Manipulationen ARL 57 1 mg/kg, ARL 57 2 mg/kg, ARL 115 1 mg/kg und ARL 115 2 mg/kg zusammengefaßt (vgl. 3.2). Der jeweilige Mittelwertvergleich erfolgte 1, 3, 5, 10, 15, 30 Minuten nach der Injektion.

3.6.1 Absolutwerte

Im T-Test für Paardifferenzen der Absolutwerte, Versuch 12 - 16, waren im zeitlichen Verlauf von 48 Mittelwerten 11 hochsignifikant erhöht ($P = 0,01$), 5 signifikant erhöht ($P = 0,05$) und 2 signifikant erniedrigt. Im Versuch 17 - 20 waren von 48 Mittelwerten 15 hochsignifikant erhöht ($P = 0,01$), 4 signifikant erhöht, 2 hochsignifikant und 4 signifikant erniedrigt. Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte, die eine signifikante Steigerung erfahren haben. Bei Versuch 12 - 16 waren HMV und F zum Zeitpunkt 30 Minuten, bei den Versuchen 17 - 20 waren HMV (10, 15, 30 Minuten), SV (10, 15 Minuten) und F (30 Minuten) signifikant unter den Ausgangswert gesunken.

Eine positive Inotropie ist vor allen Dingen in den ersten 5 Minuten festzustellen, während danach die Wirkung der Präparate nachläßt und nach 30 Minuten keine signifikante Erhöhung gegenüber den Ausgangswerten mehr feststellbar ist (vgl. Tab. 3). Einige HMV, SV und Frequenzwerte, die in den ersten Minuten eine geringe Steigerung erfahren haben, sind sogar unter den Ausgangswert abgefallen.

Versuch 12 - 16:

Zeit (min)	Ausgangs-wert	1	3	5	10	15	30
P_{max} (mm Hg)	101,39						
dp/dt_{max} (mm Hg· s^{-1})	2833,33	4033,33	4000,00	3538,89			
V_{CEmax} (s^{-1})	50,11	59,39	58,89	57,00	53,67		
V_{max} (s^{-1})	79,56	97,67	99,72	95,33	90,78	87,89	
F (min^{-1})	193,50						
LEDP (mm Hg)	3,56	5,31	4,91				
HMV (ml)	3536,11	3872,22					
SV (ml)	18,78	20,28					

HMV (30 min) 3108,33 ml und F (30 min) 183,17 ml sind signifikant erniedrigt

Versuch 17 - 20:

Zeit (min)	Ausgangs-wert	1	3	5	10	15	30
P_{max} (mm Hg)	56,54	69,62	71,15	65,38			
dp/dt_{max} (mm Hg· s^{-1})	1323,08	2138,46	1984,62	1753,85			
V_{CEmax} (s^{-1})	34,77	50,46	50,46	44,46	40,00	39,69	
V_{max} (s^{-1})	67,08	94,46	98	92,92	86,15	80,15	
F (min^{-1})	152,62	165,62	166,23				
LEDP (mm Hg)	2,98						
HMV (ml)	3200,00	3561,54					
SV (ml)	21,23						

HMV (10 min) 2800 ml (15 min) 2676,92 ml (30 min) 2792,31 ml und
SV (10 min) 18,85 ml (15 min) 19,15 ml und F (30 min) 128,46 min^{-1} sinken signifikant zum Ausgangswert ab

Tabelle 3: Signifikante Steigerung der Absolutwerte nach Injektion von ARL, nachgewiesen im T-Test für Paardifferenzen
(aufgeführt sind aber nicht die Differenzen sondern die Absolutwerte)

3.6.2 Vergleich der ARL-Wirkung bei Versuch Nr. 12 - 16 und Nr. 17 - 20

Im Vergleich der Kollektive Endotoxin - gegen endotoxinfreie Versuche ist folgendes aufgefallen: Der qualitative Kurvenverlauf war nahezu identisch, wobei aber die Absolutwerte der Versuche 12 - 16 wesentlich höher lagen (vgl. 3.4 T-Test und Abbildungen 11 und 12). Bemerkenswert ist, daß der deutlich erniedrigte P_{max} nach 60 Minuten Endotoxämie in den Versuchen 17 - 20 in den ersten 3 Minuten nach Injektion der Theophyllinpräparate eine hochsignifikante Steigerung erfuhr, während bei den Versuchen 12 - 16 ohne Endotoxin ein signifikanter Anstieg ausblieb. Der Ausgangswert vor Endotoxingabe bzw. die Absolutwerte der endotoxinfreien Versuche wurden aber trotz Steigerung nicht erreicht (vgl. Abb. 11). ARL 57 und ARL 115 haben somit kontraktilitätssteigernde Wirkung, die besonders deutlich bei dp/dt_{max}, V_{CEmax} und V_{max} in den ersten 5 Minuten erkennbar ist (vgl. auch Abb. 11).

Abbildung 14 zeigt den Verlauf der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeiten V_{CEmax} und V_{max} in zeitlicher Abhängigkeit nach ARL-Injektion.

3.6.3 Relativwerte

Um die Inotropiegröße unabhängig vom Ausgangswert beurteilen zu können, wurden auch hier die 0-Werte als 100 % angenommen und die Veränderungen dazu in Relativ-Prozent ausgedrückt (Tabelle 4, Abb. 15). Dies ist auch für die Betrachtung von HMV und SV wichtig (Abb. 16), da die gemessenen Absolutwerte z.B. vom Gewicht und der Herzgröße des einzelnen Hundes abhängig sind und absolut betrachtet geringere Aussagekraft haben. Im T-Test für Paardifferenzen der relativierten Mittelwerte waren nach ARL-Injektion im Versuch 12 - 16 von 48 Werten

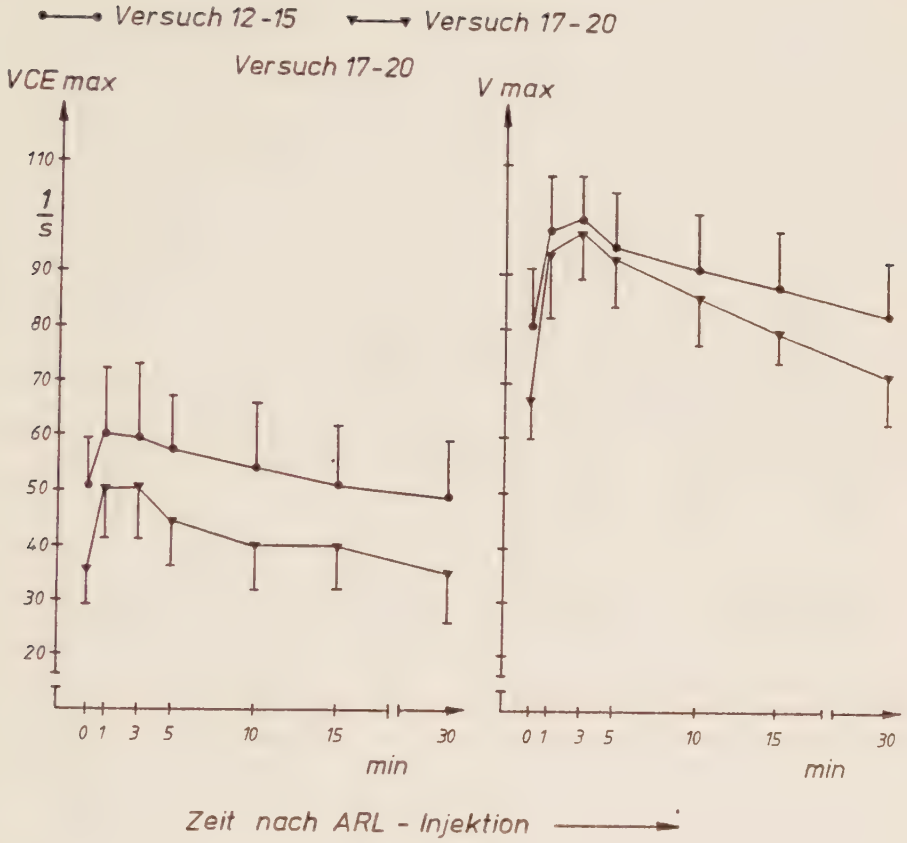

Abbildung 14: V_{CEmax} und V_{max} nach ARL Injektion
Versuch 12 - 16 und 17 - 20

Versuch 12 - 16:

Zeit (min)		Ausgangs-wert	1	3	5	10	15	30
P_{max}	%	100	113,56	115,82				
dp/dt_{max}	%	100	141,39	141,51	124,97			
$V_{CE\,max}$	%	100	119,77	117,42	115,07	107,47		
V_{max}	%	100	129,49	127,08	121,51	115,64	111,97	
F	%	100						
LEDP	%	100	158,27	150,82			140,02	
HMV	%	100	110,84	110,70				
SV	%	100	110,42					

Versuch 17- 20:

Zeit (min)		Ausgangs-wert	1	3	5	10	15	30
P_{max}	%	100	123.52	126,03	115,42			
dp/dt_{max}	%	100	162,69	150,74	134,33			
$V_{CE\,max}$	%	100	145,91	146,44	129,41	115,51	114,45	
V_{max}	%	100	142,31	147,65	140,32	129,83	120,60	
F	%	100		109,71				
LEDP	%	100						
HMV	%	100	112,80					
SV	%	100						

HMV (10 min) 88,20 % (15 min) 84,56 % (30 min) 87,92 % und
SV (30 min) 84,44 % sind signifikant erniedrigt

Tabelle 4: Signifikante Steigerung der Relativwerte nach Injektion von ARL, nachgewiesen im T-Test für Paardifferenzen
(aufgeführt sind nicht die Differenzen sondern die Relativwerte!)

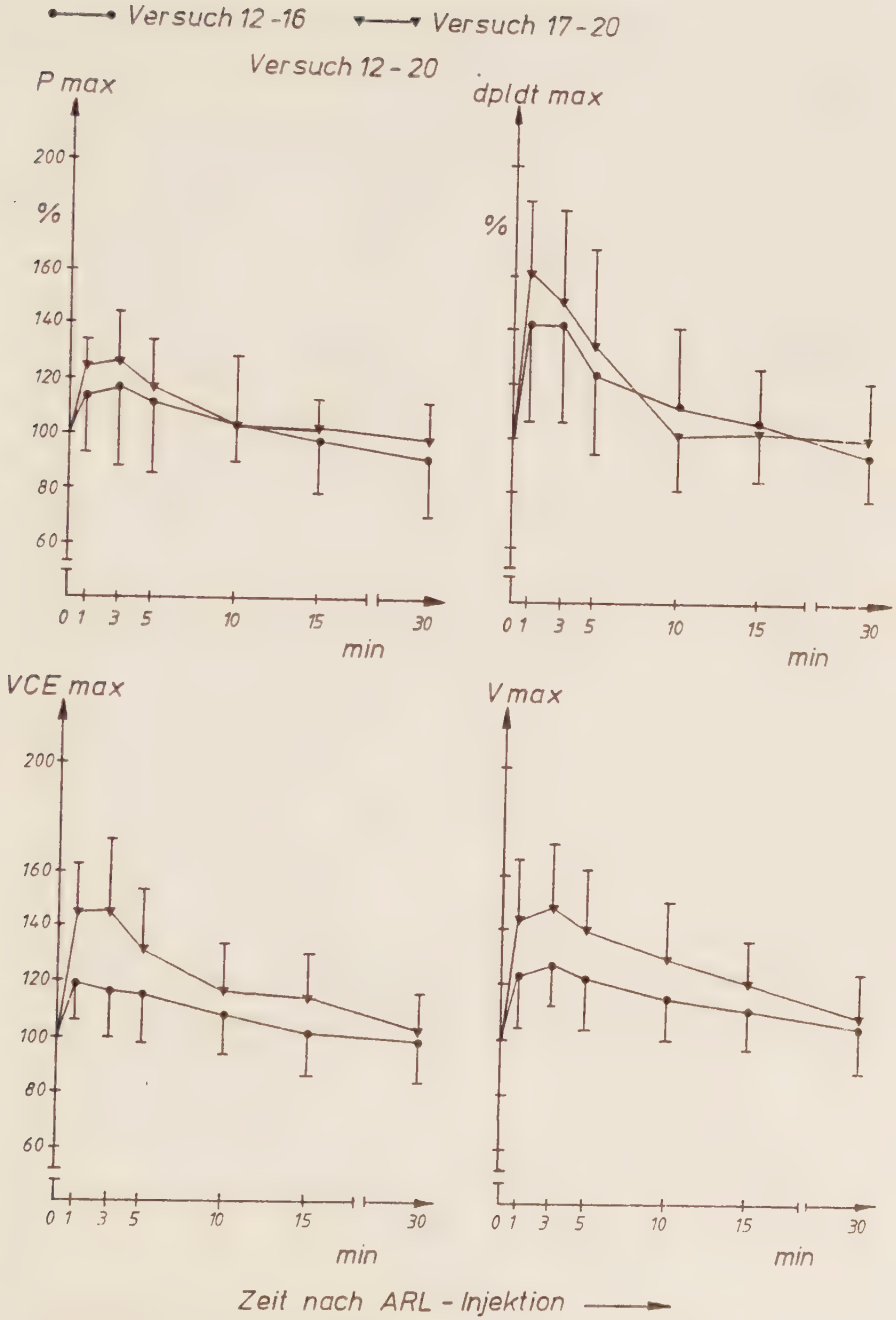

Abbildung 15: P_{max}, dp/dt_{max}, V_{CEmax}, V_{max} in %
nach ARL Injektion bei Versuch 12-16 und 17 - 20

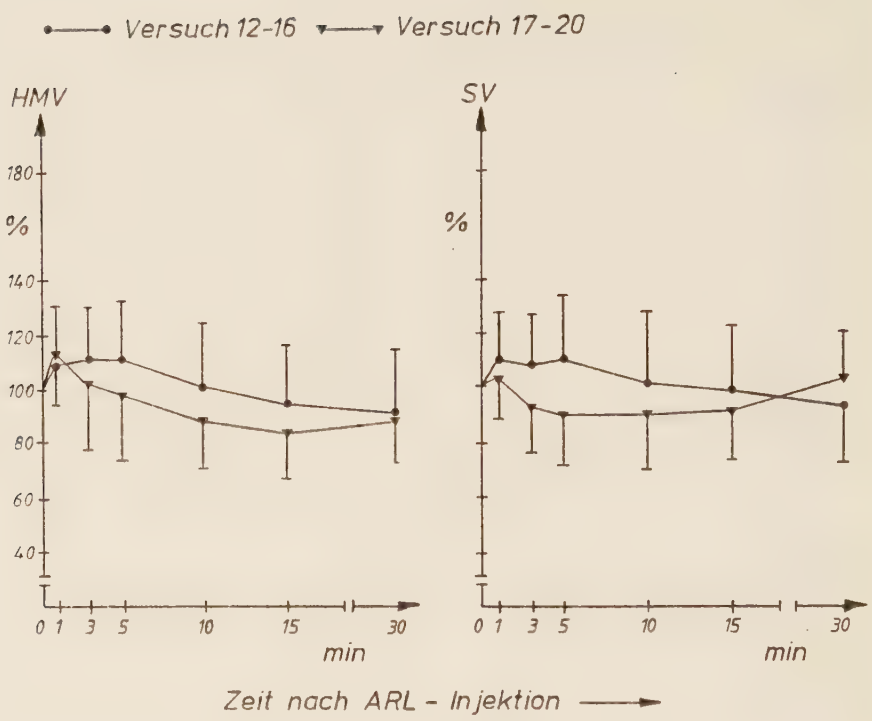

Abbildung 16: HMV und SV in % nach ARL Injektion bei Versuch 12 - 16 und 17 - 20

13 hochsignifikant (P = 0,01), 7 signifikant (P = 0,05) zum Ausgangswert erhöht. In den Versuchen 17 - 20 waren von 48 Werten 15 hochsignifikant und 3 signifikant erhöht, 2 waren hochsignifikant, 2 signifikant erniedrigt. Tabelle 4 zeigt die signifikant erhöhten Mittelwerte beider Kollektive in Relativ-Prozent: auch hier deutlich zu erkennen, die hohen Signifikanzen in den ersten Minuten und ausbleibende Steigerung gegen Ende des Meßzeitraumes. HMV (10, 15, 30 Minuten) und F (30 Minuten) waren bei Versuch 17 - 20 signifikant unter den Ausgangswert gesunken (vgl. Abb. 16). Die relativ zum Ausgangswert betrachteten Steigerungen entsprechen im graphischen Verlauf ungefähr denen der Absolutwerte. Auffallend ist, daß die Kurven der Relativwerte für P_{max}, dp/dt_{max}, V_{CEmax}, V_{max}, bei Versuch 17 - 20 jetzt höher liegen als bei Versuch 12 - 16 (Abb. 15), also relativ zum Ausgangswert gesehen eine deutlichere Steigerung erfahren. Bei den Absolutwerten waren die endotoxinfreien Werte in Versuch 12 - 16 höher gelegen, also absolut größer (vgl. Abb. 11 und 14). Im T-Test waren jedoch nur wenige relative Steigerungen der Endotoxinversuche 17 - 20 höher als bei Versuch 12 - 16. V_{CEmax} und V_{max} (3 Minuten) waren hochsignifikant verschieden (P = 0,01). V_{CEmax} (1,15 Minuten), V_{max} (1,15 Minuten) zeigten signifikanten Unterschied (P = 0,05) (vgl. Abb. 15). Auch die Relativwerte demonstrieren die positiv inotrope Wirkung der ARL-Präparate, die vor allem in den ersten 5 Minuten zum Ausdruck kommt. Die relative Inotropiesteigerung ist bei den Versuchen 17 - 20, in denen die Ausgangswerte durch 60-minütige Endotoxämie erniedrigt waren, deutlicher erkennbar gewesen. Eine gesteigerte Wirkung der Präparate bei zuvor erniedrigter Kontraktilität ist folglich zu vermuten.

3.6.4 Bewertung der verschiedenen Kontraktilitäts- und hämodynamischen Parameter im Zusammenhang

Bei hohem P_{max} (endotoxinfreie Versuche) ist eine absolute Steigerung kaum registriert worden, während der nach Endotoxingabe erniedrigte P_{max} durch die ARL-Präparate eine signifikante Zunahme erfuhr (vgl. Abb. 11). Bei der Betrachtung sämtlicher Manipulationsvarianten zeigte sich, daß dp/dt_{max}, V_{CEmax}, V_{max} und mit Einschränkungen auch P_{max} (ebenso Q und T, die zur Kontrolle mitbetrachtet wurden, vgl. 2.2) einen ähnlichen Trend aufwiesen, sowohl im Kurvenverlauf, als auch im Ausmaß der signifikanten Steigerung.

Sie geben in ihrer Gesamtheit einen guten Überblick über den derzeitigen kontraktilen Zustand des Herzens. Die übrigen Parameter LEDP, F, SV und HMV zeigten unterschiedliche, meist geringe Reaktion auf Endotoxin oder ARL-Injektion (vgl. Abb. 12 und 15). Auffallend war, daß deutliche Anstiege der intrakardial gemessenen Inotropiegrößen nicht mit adäquaten Veränderungen von HMV und SV einhergingen. HMV und SV zeigten nur selten eine kurze signifikante Steigerung in den ersten Minuten nach ARL-Injektion und fielen gegen den 15, 30 Minuten-Wert häufig unter den Ausgangswert ab (vgl. Abb. 15). Wie weit Veränderungen in der Peripherie, z.B. der Widerstand, dafür verantwortlich sind, kann nicht ausreichend beurteilt werden. Wesentliche Unterschiede in der Reaktion auf die ARL-Präparate oder im zeitlichen Ablauf konnten auch für den LEDP nicht registriert werden. Der meist unregelmäßige Verlauf mit großen Standardabweichungen (Abb. 12) schwankte absolut von 1,2 - 12 mm Hg, wobei die Werte der einzelnen Versuche recht konstant waren, der Vergleich der Versuche untereinander aber wesentliche Unterschiede aufzeigte. Eine deutliche Frequenzsteigerung konnte ebenfalls nicht festgestellt werden, eher eine Bradykardie mit fortgeschrittener Versuchsdauer (vgl. Abb. 12).

IV. DISKUSSION

4.1 MESSUNG DER KONTRAKTILITÄT UND DIE SOGENANNTEN KONTRAKTILITÄTSPARAMETER

4.1.1 Grundsätzliche Einwände

Gegen die Übertragung der experimentell ermittelten Kontraktilitätsparameter auf in vivo Verhältnisse bestehen grundsätzliche Einwände. Bei den zugrundeliegenden Muskelmodellen werden simplifizierte Verhältnisse angenommen: Direkte anatomische Korrelate der CE, SE und PE sind nicht nachgewiesen worden, auf visköse und plastische Elemente wurde ganz verzichtet. Ob die Konstanten, die vom Papillarmuskel übernommen wurden, den Verhältnissen am intakten Herzen gerecht werden, ist fraglich. Zudem schwanken die von Sonnenblick angegebenen Werte für c_1 von 28 cm^{-1} bis 46 cm^{-1}. Ebenfalls ist nicht sicher, ob das fiktive SE die Charakteristika einer Feder zeigt und konstante Eigenschaften aufweist (Jakob,1973; Rall,1974). Um Druckwerte anstelle von Wandspannung einsetzen zu können, müßten folgende Voraussetzungen gegeben sein: regelmäßige Geometrie des Ventrikels, homogene Fibrillenanordnung, synchrone Aktivierung und symmetrische Kontraktion (Sonnenblick,1969). Da sich aber auch bei isometrischer Kontraktion die Konfiguration des Herzens von einem zylindrischen zu einem mehr sphärischen Gebilde verändert, ist die Wandspannung innerhalb des Ventrikels ungleich verteilt und eine einheitliche Verkürzungsgeschwindigkeit nicht zu erwarten (Krayenbühl, 1969; Jakob,1973; Rall,1974). Bei dem von Sonnenblick vorgeschlagenen Kontraktilitätsparameter V_{max}, der bei fiktiver Belastung O vor-

dehnungsunabhängig sein soll, müssen folgende Einschränkungen gemacht werden: Eine Konstanz im steady state des Aktiven Zustandes ist nicht gegeben. Die Endgeschwindigkeit V_{max} ist daher nicht allein Ausdruck des Maximums der Aktivierung, sondern auch Ausdruck des Verlaufs und der Dauer des Aktiven Zustandes. Die Länge der CE ist während des systolischen Anstiegs nicht konstant, der Verlauf der Kraft-Geschwindigkeitsrelation nicht generell hyperbolisch. Daneben beeinflussen das zugrunde gelegte Muskelmodell, die Kontraktionsform und die Methode der Extrapolation die Resultate. V_{max}, mehr noch $V_{CE\,max}$ und dp/dt_{max} weisen bei einigen Forschungsgruppen eine mehr oder weniger deutliche Vordehnungsabhängigkeit auf (Jakob, 1973; Bretschneider, 1976). Außerdem beschränkt sich die Berechnung der Kontraktilitätsindizes auf rein intrakardiale Messung. Dabei können auch periphere Regulationsmechanismen zur Veränderung hämodynamischer Parameter führen: Druck, Druckanstiegsgeschwindigkeit, HMV, SV u.a. werden durch extrakardiale Faktoren wie Gefäßtonus, zirkulierende Blutmenge, lageabhängige Blutverteilung usw. beeinflußt.

4.1.2 Mögliche Fehler bei Aufnahme und Auswertung der Meßgrößen

Bei der Aufnahme und Auswertung der Meßgrößen waren bei dem in dieser Studie angewendeten Versuchsaufbau folgende Schwierigkeiten zu beachten: Der venöse Rückfluß und damit die Vordehnung des Herzens werden durch die Atmung (Sog) beeinflußt. Dies wurde versucht dadurch zu umgehen, daß mit Hilfe einer Atemtriggerung im Ventrikeldruckmonitor nur solche Werte aufgenommen wurden, die in eine bestimmte Phase des Atemzyklus fielen (Baumeier, 1975). Die Flußmessung wurde elektromagnetisch durchgeführt. Abgesehen von einer Nullpunktdrift konnten damit ausreichend genaue Ergebnisse erzielt werden. Bei der Druckmessung mußten wegen verschiedener Defekte abwechselnd ein Katheter-Tip

Manometer und ein Statham Druckwandler verwendet werden. Bei dem flüssigkeitsgefüllten Katheter nach Statham tritt durch die lange Flüssigkeitssäule eine gewisse Dämpfung des Drucksignals auf. Überschwingen der Flüssigkeitssäule und Eigenbewegungen führen zu Schleuderzacken. Auch beim Katheter-Tip Manometer kann es durch Anschlagen der Katheterspitze zu einem zusätzlichen Peak kommen (Baumeier, 1975). Bei der bei uns angewendeten Berechnung der Verkürzungsgeschwindigkeit V_{CE} nach dem Voigt-Modell ohne c_2 ist noch eine gewisse Vordehnungsabhängigkeit zu erwarten. Diese ist bei höherer Leistungsfähigkeit deutlicher als bei geringer, bei der sogar hin und wieder eine inverse Vordehnungsabhängigkeit festgestellt werden kann (Rall, 1974). Die Extrapolation von V_{max} erfolgte am Oszilloskop manuell und ist damit natürlich nicht fehlerfrei. Am gleichen Gerät wurde mittels Millimeterlineal auch der LEDP bei halber R-Zacke im EKG bestimmt, was Ableseungenauigkeiten vermuten läßt. Die aus Einzelaktionen gewonnenen LEDP-Werte unterlagen dazu innerhalb kürzester Zeit oft bei direkt aufeinanderfolgenden Aktionen gewissen Schwankungen, so daß ein exakt angegebener LEDP-Wert zu festen Zeitpunkten zufällig war. Durch wiederholte Messungen wurde versucht, einen repräsentativen Wert zu finden. Periphere Manipulationen wie Blut- und Volumengabe können sich direkt auf HMV, SV und LEDP ausgewirkt haben. So kann es bei rascher Blutinfusion zu Veränderungen der enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung kommen, die phänomenologisch als Zunahme der Dehnbarkeit gewertet werden kann (Krayenbühl, 1969). Die Ruhespannung läßt bei Vordehnung nach Erreichen einer neuen Länge nach, was auf eine Elastizitätsänderung hinweist (Abbott, 1959). LEDP und LEDV zeigen somit nur eine mäßige Korrelation. Bei der Frequenzmessung traten bei den vom Ventrikeldruckmonitor ausgegebenen, über längere Zeit gemittelten Werten und den vom Computer aus wenigen Aktionen berechneten Werten gewisse Differenzen auf. Um die digital errechnete Beziehung $HMV = SV \cdot F$ zu erhalten, wurden die Computerwerte vorgezogen, obwohl die dabei oft registrierten minimalen Frequenz-

schwankungen keine wesentlich informativere Aussage lieferten als die geglätteten Ventrikelmonitorwerte. Zudem ist bei der Herzfrequenz eine ständige Änderung des Sympaticotonus durch Blutverlust und Schock zu beachten. Letztlich ist es möglich, daß der Einfluß der Narkose z.B. die Trapanalinjektion eine Inotropieänderung hervorgerufen haben könnte, die speziell nicht verfolgt wurde. Insgesamt kann aber doch bei dieser Versuchsanordnung und der parallelen Bestimmung mehrerer Kontraktilitätsparameter eine Aussage über den Zustand der myokardialen Leistungsfähigkeit gemacht werden.

4.2 ENDOTOXÄMIE UND KONTRAKTILITÄT

4.2.1 Kardiale und periphere Endotoxinwirkung

Auch die in der Endotoxämie gewonnenen Ergebnisse bedürfen einer kritischen Betrachtung.

Die hämodynamischen und metabolischen Auswirkungen der Endotoxininjektion sind komplex und zum Teil abhängig von der Erregerart und vom zeitlichen Ablauf. Bei dieser Studie wurde nur E-coli Endotoxin verwendet. Dabei simuliert die einmalige Injektion fast ausschließlich das Terminalstadium des Endotoxinschocks, das durch ein Low-Output-Syndrom charakterisiert ist. Dieses Modell wird aber wegen seiner Einfachheit häufig angewendet, vor allem um die Effektivität von Pharmaka zu testen. In der der Therapie zugänglichen frühen Phase, in der wahrscheinlich noch ein hoher Katecholaminspiegel vorhanden ist, besteht vorwiegend ein hyperkinetisches Syndrom mit hohen HMV, SV und F-Werten, bei niedrigem Blutdruck (Hockerts, 1977).

Die in der Bewertung der Endotoxinwirkung aufgetretenen Diskrepanzen der einzelnen Autoren können durch die verschiedensten Faktoren bedingt

sein: Verminderter Koronarfluß, koronarvenöse Obstruktion, damit verbundene ungenügende myokardiale Blutversorgung, nervale Dysfunktion durch cerebrale Hypoxie, toxische Effekte, veränderter Metabolismus und myokardiales Oedem sind schwer in ein und demselben Versuchsmodell zu erfassen und können deshalb in ihrer wechselseitigen Beeinflussung nur unzureichend beurteilt werden (Hinshaw,1972).

4.2.2 Kritische Betrachtung der nach Endotoxininjektion gewonnenen Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

Die durchgeführten Versuche waren nicht geeignet, eine Lösung zu finden. Die Auswirkung der Endotoxininjektion beim Ganztier auf die gemessenen Kontraktilitätsparameter ließen aber eine Aussage über die momentane myokardiale Leistungsfähigkeit zu, ohne letztlich die Ursache dieser Veränderungen angeben zu können. Gearbeitet wurde mit einer Endotoxindosis von 1,5 mg/kg bzw. 3 mg/kg E-coli. Hinshaw gab 1,2 mg/kg E-coli als LD 90 beim Hund an. Bei seinen Versuchen stellte er einen PAO- und dp/dt-Abfall fest, der gut mit den bei uns registrierten Werten übereinstimmte. Auch bei dieser Studie fiel der LEDP bei kaum veränderten SV und Frequenzwerten. Nach kontinuierlichem Ausgleich des PAO waren diese Veränderungen nicht mehr vorhanden. Hinshaw schloß einen direkt kardiotoxischen Effekt damit aus (Hinshaw,1971). Alican registrierte innerhalb 1 - 2 Minuten nach Endotoxininjektion ein steiles Abfallen des PAO; er erreichte sein Minimum bereits nach 5 Minuten. Danach erfolgte wieder ein langsamer Anstieg bis zu 2/3 des Ausgangswertes, vielleicht durch sympathische Stimulation bedingt. Ein ähnlicher Druckverlauf wurde in unseren Versuchen bei P_{max} festgestellt, der ebenfalls beim ersten Meßpunkt nach 15 Minuten seinen Minimalwert aufwies (Abb. 11), (Alican,1962). Nach Sardesai steht die ATPase-Aktivität des Actomyosins eines gegebenen Muskels mit der

Verkürzungsgeschwindigkeit in direkter Beziehung, so daß diese Aktivität eine Änderung der Kontraktilität widerspiegelt. Bei E-coli Endotoxinzugabe war die ATPase-Aktivität kontinuierlich gesunken, mit dem steilsten Abfall innerhalb von 30 Minuten (Parker und Sardesai, 1973). Die bei uns registrierten Minderungen der Verkürzungsgeschwindigkeiten zeigten einen ähnlichen zeitlichen Verlauf, der nicht mit dem P_{max}-Abfall parallel ging. Daraus aber alleine auf einen direkt kardiotoxischen Einfluß zu schließen, ist nicht möglich. Auch die in unseren Ergebnissen angedeutete bessere Wirkung eines kontraktilitätssteigernden Präparates nach Endotoxininjektion ist in der Literatur beschrieben (Solis, 1966). Andere Autoren halten inotropiefördernde Präparate bei Hypotension im Endotoxinschock für weniger und kürzer wirksam aufgrund der mangelnden Energiebereitstellung (Urschel, 1972). Fehlende Meßwerte aus der Peripherie (z.B. keine Widerstandsmessung) ließen eine exakte Bewertung der HMV, SV und Frequenzveränderungen nicht zu.

Das verwendete Versuchsmodell wurde gewählt, um möglichst physiologische Ergebnisse zu erhalten, was natürlich durch die verschiedensten extrakardialen Einflüsse eine isolierte Beurteilung des Myokardzustandes erschwerte.

Außerdem sind durch die Narkose und Thorakotomie zusätzliche Unsicherheitsfaktoren entstanden. Eine wesentliche Verfälschung der Meßergebnisse ist aber dadurch nicht zu erwarten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe sogenannter Kontraktilitätsindizes sollte die Leistungsfähigkeit des Herzens in unterschiedlichen Kreislaufsituationen beurteilt werden.

An 9 intakten Bastardhunden wurde dazu die Wirkung einer Injektion von Endotoxin bzw. zweier Theophyllinpräparate (ARL 57, ARL 115) auf die Parameter P_{max}, dp/dt_{max}, $V_{CE\,max}$, V_{max}, F, LEDP, HMV und SV beobachtet. Ein wesentlicher Unterschied zwischen ARL 57 und ARL 115 oder der Dosierung 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg konnte nicht festgestellt werden. Auch in fortgeschrittener Versuchsdauer war der Kurvenverlauf dieser Größen fast identisch, die Applikationsreihenfolge also unwesentlich.

Die Endotoxinversuche 17 - 20 und die endotoxinfreien Versuche 12 - 16 bildeten 2 verschiedene Kollektive. Endotoxin bewirkte einen Abfall der Kontraktilitätsgrößen, die ARL-Medikation einen Inotropieanstieg, der besonders bei den Parametern dp/dt_{max}, $V_{CE\,max}$, V_{max} in den ersten 5 Minuten zu erkennen war. P_{max} fiel nach Endotoxininjektion rasch und deutlich ab, konnte durch die Theophyllinpräparate signifikant gesteigert werden, erreichte aber kaum die Werte der endotoxinfreien Versuche. Die relative Steigerung war bei den Endotoxinversuchen mit erniedrigtem Ausgangswert größer; HMV, SV, LEDP und F zeigten geringe Veränderungen, die wegen möglicher peripherer Einflüsse nicht ausreichend beurteilt werden konnten. Alle Parameter gleichzeitig betrachtet geben einen guten Überblick über die momentane Leistungsfähigkeit des Herzens, wobei physiologische Regulationsmechanismen nicht ausgeschaltet wurden.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Th. HOCKERTS für die Überlassung des Themas, die Arbeitsmöglichkeiten im Versuchslabor, für die freundliche Anleitung bei der Ausführung und für die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Dipl.Ing. K. TRENKEL bin ich für die ständige Betreuung, besonders bei der Ausarbeitung der statistischen Ergebnisse mittels des von ihm programmierten Digitalcomputers, zu großem Dank verpflichtet.

Den Diplom-Ingenieuren W. LELIVELDT und W. BAUMEIER herzlichen Dank für ihre freundliche Hilfe.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) Abbott B.C. and Mommaerts W.F. — A STUDY OF INOTROPIC MECHANISMS IN THE PAPILLARY MUSCLE PREPARATION. J. Gen. Physiol. 42, No.3, 533, 1959.

2) Alican, F., Dalton M.L.Jr. and Hardy J.D. — EXPERIMENTAL ENDOTOXINSHOCK. Amer. J. Surg. 103, 702, 1962.

3) Bauereisen, E. — HERZ. in Keidel W.D. Physiologie 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1973, Seite 103.

4) Baumeier W. — ENTWICKLUNG EINES MONITORS ZUR ÜBERWACHUNG DER HERZ-LEISTUNG. Diplomarbeit am Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und elektrischer Meßtechnik (T.U. Braunschweig 1975).

5) Boerth R.C., Covell J.W., Pool P.E., Ross J. Jr. — INCREASED MYOCARDIAL OXYGEN CONSUMPTION AND CONTRACTILE STATE ASSOCIATED WITH INCREASED HEART RATE IN DOGS. Circulat. Res. 24, 725, 1969.

6) Bretschneider H.J., Hellige G. — PATHOPHYSIOLOGIE DER VENTRIKEL-KONTRAKTION - KONTRAKTILITÄT, INOTROPIE, SUFFIZIENZGRAD UND ARBEITSÖKONOMIE DES HERZENS. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 42, 14, 1976.

7) Cavanagh D., Rao P.S., Sutton D., Bhagat B.D. and Bachmann F. — PATHOPHYSIOLOGIE OF ENDOTOXIN SHOCK IN THE PRIMATE. Amer. J. Obstet. Gynec. 108, 705, 1970.

8) Covell J.W., Ross J.Jr., Sonnenblick E.H., Braunwald E.
COMPARISON OF THE FORCE-VELOCITY RELATION AND THE VENTRICULAR FUNCTION CURVE AS MEASURES OF THE CONTRACTILE STATE OF THE INTACT HEART
Circ. Res. 19, 364, 1966.

9) Downing E.S., Sonnenblick E.H.
CARDIAC MUSCLE MECHANICS AND VENTRICULAR PERFORMANCE: FORCE AND TIME PARAMETERS
Amer. J. Physiol. 207, 705, 1964.

10) Gault J.H., Ross J. Jr., Braunwald E.
CONTRACTILE STATE OF THE LEFT VENTRICLE IN MAN
Circulat. Res. 22, 451, 1968.

11) Gay B. u.a.
DIE KONTRAKTILITÄT DES LINKEN VENTRIKELS BEI EXPERIMENTELLER SEPTICÄMIE
Veröffentlichung in der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg.

12) Hinshaw L.B., Archer L.T., Greenfield L.J., Guenter C.A.
EFFECTS OF ENDOTOXIN ON MYOCARDIAL HEMODYNAMICS, PERFORMANCE AND METABOLISM
Amer. J. Physiol. 221 (2), 504, 1971.

13) Hinshaw L.B., Greenfield L.J., Owen S.E., Archer L.T., Guenter C.A.
CARDIAC RESPONSE TO CIRCULATING FACTORS IN ENDOTOXIN SHOCK
Amer. J. Physiol. 222 (4), 1047, 1972.

14) Hinshaw L.B.
ROLE OF THE HEART IN THE PATHOGENESIS OF ENDOTOXIN SHOCK
J. Surg. Res. 17, 134, 1974.

15) Hockerts Th. (u.a.)
UNTERSUCHUNG ZUR PATHOGENESE UND THERAPIE DES BAKTERIELL-TOXISCHEN SCHOCKS
Veröffentlichung in der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg 1977.

16) Jakob R., Gülch R., Kissling G., Raff U.
MUSKELPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN FÜR DIE BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES HERZENS
Z. ges. inn. Med. Jahrg. 28, Heft 1, Seite 1, 1973.

17) Krayenbühl H.P.
KRAFT-GESCHWINDIGKEITS-BEZIEHUNG WÄHREND DER ISOVOLUMETRISCHEN PHASE DER LINKSVENTRIKULÄREN SYSTOLE BEIM HUND (GANZTIER)
Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 25, CR 200, 1967.

18) Krayenbühl H.P.
DIE DYNAMIK DES LINKEN VENTRIKELS
Bibl. Cardiol. No. 23 1969.

19) Levin J.
ENDOXIN AND ENDOTOXEMIA
New Engl. J. Med. 288, 1297, 1973.

20) Parker C.J. Jr., Sardesai V.M.
THE EFFECT OF E-COLI ENDOTOXIN ON CARDIAC AND SKELETAL MUSCLE MYOFIBRILLAR ATPase
Biochem. Med. 8, 11, 1973.

21) Rall U., Stauber W., Kissling G.
DIE AUSSAGEKRAFT VERSCHIEDENER KONTRAKTILITÄTSINDIZES BEIM HERZEN IN SITU
Basic Res. Cardio. 69, 58, 1974.

22) Ross J. Jr., Covell J.W., Sonnenblick E.H., Braunwald E.
CONTRACTILE STATE OF THE HEART CHARACTERIZED BY FORCE-VELOCITY RELATIONS IN VARIABLY AFTERLOADED AND ISOVOLUMIC BEATS
Circulat. Res. 18, 149, 1966.

23) Solis R.T., Downing E.
EFFECTS OF E-COLI ENDOTOXEMIA ON VENTRICULAR PERFORMANCE
Amer. J. Physiol. 211 (2), 307, 1966.

24) Sonnenblick E.H.
ACTIVE STATE, FORCE VELOCITY RELATIONSHIPS AND INOTROPIC MECHANISMS IN MAMMALIAN PAPILLARY MUSCLE
Fed. Proc. 20, 126, 1961.

25) Sonnenblick E.H. — FORCE - VELOCITY RELATIONS IN MAMMALIAN HEART MUSCLE Amer. J. Physiol. 202, 931, 1962a.

26) Sonnenblick E.H. — IMPLICATIONS OF MUSCLE MECHANICS IN THE HEART Fed. Proc. 21, 975, 1962b.

27) Sonnenblick E.H. — SERIES ELASTIC AND CONTRACTILE ELEMENTS IN HEART MUSCLE: CHANGES IN MUSCLE-LENGTH Amer. J. Physiol. 207, 1330, 1964.

28) Sonnenblick E.H. (u.a.) — THE CONTRACTILE STATE OF THE HEART AS EXPRESSED BY FORCE-VELOCITY RELATIONS Am. J. Cardiol. 23, 488, 1969.

29) Templeton G.H., Kern W., Mitchell J.H. — INFLUENCE OF CORONARY BLOOD FLOW ON THE LEFT VENTRICULAR CONTRACTILITY AND STIFFNESS Amer. J. Physiol. 223, No. 5, 1216, 1972.

30) Thal A.P. — THE CARDIOVASCULAR RESPONSE TO SEPSIS In: B.K. Forscher, R.C. Lillehei and S.S. Stubbs: Shock in Low- and High-Flow States, p.p. 240 - 244 Excerpta Medica Amsterdam, 1972.

31) Urschel, C.W., Serur J.R., Forrester J.A., Amsterdam E.A., Parmley W.W., Dembitsky W., Sonnenblick E.H. — MYOCARDIAL CONTRACTILITY DURING HEMORRHAGIG SHOCK, ENDOTOXEMIA AND ISCHEMIA In: B.K. Forscher, R.C. Lillehei and S.S. Stubbs: Shock in Low- and High-Flow States, p.p. 77 - 86 Excerpta Medica Amsterdam, 1972.

32) Weil M.H., Lloyd D. MacLean, Visscher M.B., Spink W.W. — STUDIES ON THE CIRCULATORY CHANGES IN THE DOG PRODUCED BY ENDOTOXIN FROM GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS J. clin. Invest. 35, 1191, 1956.

LEBENSLAUF

Name:	Wolfgang, Kurt, Georg Feldle	
Geburtsdatum:	30. Juli 1953	
Geburtsort:	Würzburg	
Religion:	ev.-luth.	
Eltern:	Vater: Roman Feldle	Beruf: Postamtmann
	Mutter: Gisela Feldle geb. Werner	Beruf: Angestellte
Geschwister:	Horst Feldle	Beruf: Student
Schulen:	Volksschule: von 1959 bis 1963 Pestalozzischule, Würzburg	
	Gymnasium: von 1963 bis 1972 Röntgen-Gymnasium Würzburg	
Universität:	von 1972 bis 1978 12 Semester Medizinstudium Julius Maximilians Universität Würzburg	
Approbation:	Ausstellungsdatum: 9. November 1978	
Grundwehrdienst:	Seit 2. April 1979 als Sanitätsoffizier bei Pz-Gren-Btl 11 in 3125 Wesendorf	

Wolfgang Feldle